

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：黃小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23601

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年02月15日

發文字號：111 裕字-第000244號

主旨：本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Imbruvica Capsules 140mg (億珂膠囊 140毫克) 衛部藥輸字第026656號」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

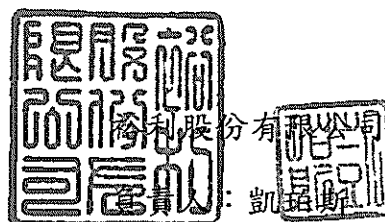
說明：

- 一、本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Imbruvica Capsules 140mg (億珂膠囊140毫克) 衛部藥輸字第026656號」仿單變更，自批號1874737起版號變更為v2101，變更內容如下表，並請參閱新版仿單。

原核准版號	新版版號	內碼(PCC code)	變更內容
PI:2001	PI:2101	PI: 10439806	1. 更新 2.1 建議劑量 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤與Waldenström氏巨球蛋白血症 IMBRUVICA單獨用於治療CLL/SLL與WM、與rituximab併用於治療WM、或與bendamustine及rituximab併用或與obinutuzumab併用於治療CLL/SLL時的建議劑量為每日一次口服420毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。 用於治療CLL/SLL時， IMBRUVICA可單獨使用、與rituximab或obinutuzumab併用、或與bendamustine及rituximab (BR)併用。 用於治療WM時，IMBRUVICA可單獨使用或與rituximab併用。 其餘詳細變更內容請參閱追蹤版仿單

- 二、 上述變更，「Imbruvica Capsules 140mg (億珂膠囊140毫克)」，預計自2022年4月中下旬起之訂貨將陸續變更為新版仿單之批號1874737。
- 三、 特此通知 貴院。懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、相關附件



嬌生股份有限公司 函



公司地址：台北市民生東路三段2號11樓

傳 真：(02) 2593-9000

電 話：(02) 2593-9888

105 台北市松山區南京東路4段126號10樓

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國一一一年二月十五日

發文字號：(一一一)台嬌字第0041號

附件：仿單

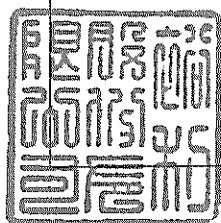
主旨：煩請 貴公司代為發函至各醫療院所，函文如下：

主旨：函告本公司產品衛部藥輸字第 026656 號「億珂®膠囊 140 毫克 (Imbruvica® Capsule 140mg)」仿單變更事宜，請查照

說明：

- 一、 本公司產品衛部藥輸字第 026656 號「億珂®膠囊 140 毫克 (Imbruvica® Capsule 140mg)」仿單變更，自批號 1874737 起版號變更為 v2101，變更內容如下表，並請參閱新版仿單。

原核准版號	新版版號	內碼(PCC code)	變更內容
PI:2001	PI:2101	PI: 10439806	1. 更新 2.1 建議劑量 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤與Waldenström氏巨球蛋白血症 IMBRUVICA單獨用於治療 CLL/SLL與WM、與rituximab併用於治療WM、或與bendamustine及 rituximab併用或與obinutuzumab併用於治療CLL/SLL時的建議劑量為每日一次口服420毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。 用於治療CLL/SLL時， IMBRUVICA可單獨使用、與 rituximab或obinutuzumab併用、或



			與bendamustine及rituximab (BR)併用。 用於治療 WM 時，IMBRUVICA 可單獨使用或與 rituximab 併用。 其餘詳細變更內容請參閱追蹤版仿單
--	--	--	---

- 二、 上述變更「億珂®膠囊 140 毫克 (Imbruvica® Capsule 140mg)」預計自 2022 年 4 月中下旬起之訂貨將陸續變更為新版仿單之批號 1874737。特此通知懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

嬌 生 股 份 有 限 公 司

負責人田中美由紀

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)2653-2071
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421
電子郵件信箱：

104

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國110年6月8日
發文字號：衛授食字第1096024195號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本1份

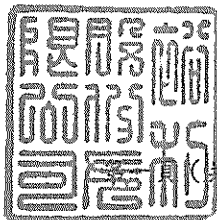
主旨：貴公司申請「億珂膠囊140毫克(Imbruvica Capsules 140mg)」(衛部藥輸字第026656號)用法用量及仿單變更一案(案號：1096024195)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司109年7月31日(109)台嬌登字第290號藥品變更登記申請書及110年6月2日(110)台嬌登字第0238號函。
- 二、核准變更項目：用法用量及仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：02-8170-6000#522，電子信箱：tkkao785@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



億珂®膠囊140毫克
Imbruvica® Capsules 140mg

衛部藥輸字第 026656 號

1 適應症與用途

1.1 被套細胞淋巴瘤

適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。

1.2 慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤

IMBRUVICA 適用於治療慢性淋巴性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。

1.3 17p 缺失性之慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤

IMBRUVICA 適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。

1.4 Waldenström 氏巨球蛋白血症

IMBRUVICA 適用於治療 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia (WM)) 的成年病人。

1.5 邊緣區淋巴瘤

適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 Marginal Zone Lymphoma (MZL) 成年病人。

本項適應症係依據整體反應率 (Overall response rate) 的結果獲得加速核准 [參見臨床研究 (14.4)]。本項適應症的持續核准需要後續確認性試驗 (confirmatory trials) 證明確實達到臨床上的效益。

1.6 慢性移植體抗宿主疾病

適用於治療使用一種或多種全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft-versus-host Disease (cGVHD)。



2 劑量與用法

2.1 用藥指引

~~IMBRUVICA 應每日於大約相同的時間，每天一次口服使用。本藥應隨一餐或隨一餐後服用。切勿打斷、破壞或咀嚼膠囊。~~

2.2 建議劑量

被套細胞淋巴瘤與邊緣區淋巴瘤

IMBRUVICA 用於治療 MCL 與 MZL 的建議劑量為每日一次口服 560 毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤與 Waldenström 氏巨球蛋白血症

IMBRUVICA 單獨用於治療 CLL/SLL 與 WM 或與 rituximab 併用於治療 WM 或與 bendamustine 及 rituximab 併用或與 obinutuzumab 併用於治療 CLL/SLL 時的建議劑量為每日一次口服 420 毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

用於治療 CLL/SLL 時，IMBRUVICA 可單獨使用、與 rituximab 或 obinutuzumab 併用、或與 bendamustine 及 rituximab (BR2) 併用。

用於治療 WM 時，IMBRUVICA 可單獨使用或與 rituximab 併用。

當 IMBRUVICA 與 rituximab 或 obinutuzumab 併用時，如果是在同一天給藥，應考慮先投予 IMBRUVICA，再投予 rituximab 或 obinutuzumab。

慢性移植體抗宿主疾病

IMBRUVICA 用於治療 cGVHD 的建議劑量為每日一次口服 420 毫克，直到 cGVHD 惡化、基礎惡性腫瘤復發或無法承受毒性反應為止。當病人不再須要使用治療 cGVHD 的藥物時，應視個別病人的醫療評估結果停用 IMBRUVICA。

用法

IMBRUVICA 應每日於大約相同的時間，每天一次口服使用。本藥應隨一餐或隨一餐後服用。

膠囊應整顆吞服。切勿打斷、破壞或咀嚼膠囊。

如果在預定的時間未服用 IMBRUVICA，可於同一天內儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。不可為了彌補漏服的劑量而額外服用更多的 IMBRUVICA 劑量。

2.32 發生不良反應時的劑量調整方式

如果發生任何第3或4級(含)以上的非血液學毒性反應、第3或4級(含)以上的嗜中性白血球減少症合併感染或發燒、或第4級的血液學毒性反應，應暫時停用IMBRUVICA。一旦毒性不良反應的症狀緩解改善至第1級或治療前的狀態(復原)，可以起始劑量重新開始使用IMBRUVICA治療。如果再度出現毒性不良反應，應以減少140毫克/日的方式來降低劑量。如有需要，可考慮將劑量再減少140毫克。如果這些毒性不良反應在兩次降低劑量之後仍持續存在或再度發生，則應停用IMBRUVICA。

建議劑量調整方式如下：

毒性反應發生次數	復原後的MCL與MZL劑量調整方式 起始劑量=560毫克	復原後的CLL/SLL、WM與cGVHD劑量調整方式 起始劑量=420毫克
第一次	以每日560毫克的劑量重新開始治療	以每日420毫克的劑量重新開始治療
第二次	以每日420毫克的劑量重新開始治療	以每日280毫克的劑量重新開始治療
第三次	以每日280毫克的劑量重新開始治療	以每日140毫克的劑量重新開始治療
第四次	完全停用IMBRUVICA	完全停用IMBRUVICA

2.43 與CYP3A抑制劑併用時的劑量調整方式

建議劑量調整方式如下[參見藥物交互作用(7.1)]：

病人族群	併用藥物	IMBRUVICA的建議劑量
B細胞惡性腫瘤	• 中效CYP3A抑制劑	280毫克每日一次 依建議調整劑量[參見劑量與用法(2.32)]。
	• Voriconazole 200毫克每日兩次 • Posaconazole懸液劑100毫克每日一次、100毫克每日兩次或200毫克每日兩次	140毫克每日一次 依建議調整劑量[參見劑量與用法(2.32)]。

	• Posaconazole懸液劑200毫克每日三次或400毫克每日二次 • Posaconazole 靜脈注射劑300毫克每日一次 • Posaconazole緩釋型錠劑300毫克每日一次 • 其他強效CYP3A抑制劑	避免併用。 如果要短期使用這些抑制劑(如療程為7天或更短的抗感染藥物)，應暫時停用IMBRUVICA。
慢性移植體抗宿主疾病	• 中效CYP3A抑制劑	420毫克每日一次 依建議調整劑量[參見劑量與用法(2.32)]。
	• Voriconazole 200毫克每日兩次 • Posaconazole懸液劑100毫克每日一次、100毫克每日兩次或200毫克每日兩次	280毫克每日一次 依建議調整劑量[參見劑量與用法(2.32)]。
	• Posaconazole懸液劑200毫克每日三次或400毫克每日二次 • Posaconazole 靜脈注射劑300毫克每日一次 • Posaconazole緩釋型錠劑300毫克每日一次	140毫克每日一次 依建議停用劑量[參見劑量與用法(2.32)]。
	• 其他強效CYP3A抑制劑	避免併用。 如果要短期使用這些抑制劑(如療程為7天或更短的抗感染藥物)，應暫時停用IMBRUVICA。

停止使用CYP3A抑制劑之後，可恢復原本IMBRUVICA的劑量[參見建議劑量(2.31)]及「CYP3A抑制劑對Ibrutinib的影響藥物交互作用(7.1)」。

2.54 用於肝功能不全病人時的劑量調整方式

對輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)的病人，建議劑量為每日140毫克。對中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B級與C級)的病人，應避免使用IMBRUVICA [參見特殊族群之

使用(8.6)、及臨床藥理學(12.3)]。

2.6 漏服藥物

~~如果在預定的時間未服用IMBRUVICA，可於同一天內儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。不可為彌補漏服的劑量而額外服用更多的IMBRUVICA劑量。~~

3 劑型與含量規格

140毫克膠囊為白色不透明膠囊，膠囊上有用黑色墨水打印的「ibr 140 mg」標記。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 出血

在使用接受IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生致命性出血事件的病例。在27項臨床試驗期間使用接受IMBRUVICA治療的2,838位病人中，有4%的病人曾發生重大出血(≥第3級、嚴重、或任何中樞神經系統事件；如顱內出血[包括硬腦膜下血腫]、胃腸出血、血尿及手術後出血)，並有0.4%的病人死亡。使用接受IMBRUVICA治療的病人有39%曾發生各種等級的任何類別的出血事件(包括瘀傷和出血點)。若排除瘀傷和出血點，則有23%。

目前這些出血事件的發生機制尚未充分被瞭解。

將抗凝血劑或抗血小板藥物與IMBRUVICA併用會增加發生重大出血的風險。在IMBRUVICA的各項臨床試驗中，2,838位使用接受IMBRUVICA治療但未使用抗血小板藥物或抗凝血劑的病人有3.1%發生重大出血。加入抗血小板藥物合併或未合併抗凝血劑治療會使此比例升高至4.4%，加入抗凝血劑合併或未合併抗血小板藥物治療會使此比例升高至6.1%。將抗凝血劑或抗血小板藥物與IMBRUVICA併用時，應權衡風險和效益。應監視是否出現出血的徵兆與症狀。

應依據手術類型和出血風險，在手術前及手術後，評估停用IMBRUVICA至少3至7天的效益與風險[參見臨床研究(14)]。

5.2 感染

曾有病人，在接受IMBRUVICA治療期間，發生致命性及非致命性的感染(包括細菌、病毒或真菌感染)。在臨床試驗期間使用接受IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有24.2%的病人曾發生第3級(含)以上的感染[參見不良反應(6.1, 6.2)]。在使用IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生復發性白質腦病(PML)與肺炎囊蟲肺炎

(PJP)的病例。對發生伺機性感染之風險較高的病人，應考慮依據標準療法進行預防性治療。應監視及評估病人是否出現發燒及感染的現象，並施以適當的治療。

5.3 血球減少症

根據實驗室檢驗的結果，在645位使用接受單一藥物IMBRUVICA治療的B細胞惡性腫瘤病人中，曾經有23%的病人發生治療後出現第3或4級血球減少症(包括嗜中性白血球減少症(發生率23%)，有8%發生第3或4級血小板減少症(發生率8%)，並有3%發生第3或4級貧血(發生率3%)。

應每月監測全血球計數。

5.4 心律不整與心臟衰竭

在接受使用IMBRUVICA治療病人中，曾發生致命性和嚴重心律不整與心臟衰竭病例。在臨床試驗期間使用接受IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有0.2%的病人曾發生第3級(含)以上的心室性心悸過速，並有4%曾發生第3級(含)以上的心房纖維顫動與心房撲動，並有1%曾發生第3級(含)以上的心臟衰竭。這些事件特別容易發生於併有心臟危險因子、高血壓、急性感染、以及有心律不整過往病史的病人[參見其他重要不良反應(6.1)]。

臨床在首次用藥前及之後應定期評估並監測病人是否發生心律不整與心臟衰竭。若病人出現心律不整症狀(如心悸、頭暈、暈厥或胸痛)或突發性呼吸困難，應進行心電圖檢查。亦應針對心律不整與心臟衰竭進行控制，如果仍持續發生，應考慮使用IMBRUVICA治療的風險及效益，並依照劑量調整指引調整劑量[參見劑量與用法(2.3.2)]。

5.5 高血壓

在臨床試驗期間使用接受IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有12.9%的病人曾發生任何等級的高血壓。有58%的病人發生第3級(或)以上的高血壓。根據其中1,124位病人的資料，開始發生的中位時間為5.9個月(範圍：0.03至24個月)。

應監測使用IMBRUVICA治療之病人的血壓，在使用IMBRUVICA治療期間並應視情況開始或調整抗高血壓藥物療法。

5.6 續發性腫瘤

在臨床試驗期間使用接受IMBRUVICA治療的1,124位病人，曾有發生續發性腫瘤的病例(發生率10%)，包括非皮膚癌症(發生率4%)。最常見的續發性腫瘤為非黑色素瘤之皮膚癌(發生率6%)。

5.7 腫瘤溶解症候群

偶爾曾在有使用IMBRUVICA治療期間發生腫瘤溶解症候群的報告。應評估基礎風險(如高腫瘤負擔)，並採取適當的預防措施。應對病人進行嚴密的監視，並施以適當的治療。

5.8 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗的結果，對孕婦投予IMBRUVICA，會對胎兒造成傷害。對懷孕的大鼠和兔子在器官形成期間投予ibrutinib時，在暴露量較血液學惡性腫瘤病人所達到之暴露量高出2-20倍的劑量下，會引發胚胎-胎兒毒性，包括畸胎。應告知孕婦其胎兒可能面臨的風險。建議具生殖能力的婦女在使用IMBRUVICA治療期間應避免懷孕採取有效的避孕措施，在停止治療使用最後一劑之後亦應繼續避孕1個月。如果病人在懷孕期間使用子未藥，或在使用未藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危險[參見特殊族群之使用(8.1)]。

5.9 脾臟破裂

曾有在停藥IMBRUVICA後發生脾臟破裂的病例。當IMBRUVICA治療中斷或停止時，應仔細監測疾病狀況和脾臟大小(例如臨床檢查、超音波檢查)。當病人發生左上腹痛或左肩疼痛時應進行評估，並應考慮脾臟破裂的診斷。

5.10 噬血球性淋巴組織球增生症(HLH)

曾有以IMBRUVICA治療時發生噬血球性淋巴組織球增生症(HLH)的病例(包含致死病例)。HLH是一種威脅生命的病理性免疫活化症候群，其特徵在於全身性極度發炎的臨床徵兆與症狀。HLH的特徵是發燒，肝脾腫大，高三酰甘油酯血症，高血清鐵蛋白(ferritin)和血球減少症。應告知病人HLH的臨床症狀。當病人出現病理性免疫活化早期表現時應立即進行評估，並應考慮HLH的診斷。

6 不良反應

下列其臨床意義的不良反應在仿單的其他段落中詳加描述為詳盡的說明：

- 出血[參見警語及注意事項(5.1)]
- 感染[參見警語及注意事項(5.2)]
- 血球減少症[參見警語及注意事項(5.3)]
- 心律不整與心臟衰竭[參見警語及注意事項(5.4)]
- 高血壓[參見警語及注意事項(5.5)]
- 續發性腫瘤[參見警語及注意事項(5.6)]
- 腫瘤溶解症候群[參見警語及注意事項(5.7)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗間的收案條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良事件發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際臨床中所觀察到的發生率。

警語及注意事項中的資料係反映IMBRUVICA在6項有475位病人接受420毫克每日口服一次治療及174位病人接受560毫克每日口服一次治療之單一藥物試驗，以及4項有827位病人接受420毫克每日口服一次合併其他藥物治療之試驗中的使用結果。在這1,476位接受IMBRUVICA治療的B細胞惡性腫瘤病人中，有87%接受治療6個月(含)以上，並有68%接受治療1年(含)以上。在這個涵蓋1,476位B細胞惡性腫瘤病人的整合安全性族群中，最常見的不良反應(≥30%)為血小板減少症、腹瀉、疲倦、肌肉骨骼疼痛、嗜中性白血球減少症、皮疹、貧血及瘀傷。

被發細胞淋巴瘤

下述資料是一個IMBRUVICA臨床試驗(研究1104)的使用結果，這項試驗共收錄了111位先前曾接受治療的MCL病人，並在試驗中接受每日560毫克之劑量治療，治療時間的中位數為8.3個月。

最常發生見的不良反應(≥20%)為血小板減少症、腹瀉、嗜中性白血球減少症、貧血、疲倦、肌肉骨骼疼痛、周邊水腫、上呼吸道感染、噁心、瘀傷、呼吸困難、便秘、皮疹、腹痛、嘔吐、以及食慾降低(參見表1及表2)。

最常見的3或4級非血液學不良反應(≥5%)為肺炎、腹痛、心房纖維顫動、腹瀉、疲倦、以及皮膚感染。

曾有在使用IMBRUVICA治療期間發生致命性及嚴重腎衰竭的病例。有9%的病人發生肌酸酐濃度上升至正常值上限(ULN)之1.5至3倍的現象。

在使用單一藥物IMBRUVICA每日560毫克所進行的MCL試驗(N=111)中，發生率≥10%的不良反應如表1所示。

表1：在MCL病人中，發生率≥10%的非血液學不良反應(N=111)

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	51	5
	噁心	31	0
	便秘	25	0
	腹痛	24	5
	嘔吐	23	0
	口腔炎	17	1
	消化不良	11	0
	全身性異常與投藥部位狀況	41	5
	周邊水腫	35	3
	發燒	18	1
	無力	14	3

肌肉骨骼痛 結締組織異常	肌肉骨骼疼痛	37	1
	肌肉痙攣	14	0
	關節痛	11	0
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	34	0
	尿道感染	14	3
	肺炎	14	8†
	皮膚感染	14	5
	鼻炎	13	1
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	44	5
	周邊水腫	35	3
	發燒	48	4
	無力	44	3
皮膚與皮下組織異常	瘀傷	30	0
	皮疹	25	3
	出血點	11	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛	37	1
	肌肉痙攣	14	0
	關節痛	11	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	呼吸困難	27	5†
	咳嗽	19	0
	鼻出血	11	0
代謝與營養異常	食慾降低	21	2
	脫水	12	4
神經系統異常	暈眩	14	0
	頭痛	13	0

† 包含1例導致死亡的事件。

表 2：MCL 病人(N=111)於治療後出現*血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=111)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	57	17
嗜中性白血球減少	47	29
血紅素減少	41	9

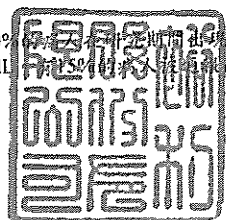
*根據實驗室檢驗的結果及不良反應

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(6%)與嗜中性白血球減少(13%)。

在這項試驗中(N=111)，有10位病人(9%)因發生不良反應而停止治療。最常導致治療停止的不良反應為硬腦膜下血腫(1.8%)。有14%的病人因發生不良反應而降低劑量。

在淋巴球增加超過400,000/mL的MCL病人中，曾有發生顱內出血、嗜睡、步態不穩及頭痛的情形。不過，其中有些病例是處於疾病惡化的狀態。

有40%的病人在治療期間出現尿酸升高的現象，其中有13%之病人的檢測值超過10 mg/dL。有56%的病人在治療期間出現與尿酸升高相關的不良反應。



另一個IMBRUVICA的MCL3001臨床試驗，收納先前曾接受至少一種治療的MCL病人共280位，試驗中IMBRUVICA劑量為每日560 mg，且治療期間中位數為14.4個月，下表顯示MCL3001臨床試驗中使用IMBRUVICA治療的不良反應。

表 3：在MCL3001臨床研究中的MCL病人(n=139)，接受560 mg IMBRUVICA治療後的不良反應

身體系統	不良反應	IMBRUVICA (n=139)		Temsilolimus (n=139)	
		所有等級(%)	第3或4級(%)	所有等級(%)	第3或4級(%)
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	19	2	12	1
	肺炎*	14	10	19	12
眼睛異常	結膜炎	12	0	5	0
心臟異常	心房纖維顫動	4	4	2	1
胃腸道異常	腹痛	8	4	8	1
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痙攣	19	0	3	0

*包含多個不良反應項目。

慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤

下述資料是反映IMBRUVICA在針對CLL/SLL病人所進行的一個單臂(Single-arm)、開放性臨床試驗(研究1102)及四個隨機分組對照性臨床試驗(RESONATE、RESONATE-2、HELIOS、與ILLUMINATE與E1912)中的用藥結果(受試者總數n=4,546^{2,016}，使用IMBRUVICA治療的病人數n=784^{1,133})。一般而言，肌酸酐清除率(CrCl_{Cr}) ≤ 30 mL/分鐘、AST或ALT ≥ 2.5倍ULN(正常值上限)或總膽紅素 ≥ 1.5倍ULN(除非為非肝臟因素所致)的病人會被排除於這些試驗之外。在研究E1912中則是排除AST或ALT ≥ 3倍ULN或總膽紅素 ≥ 2.5倍ULN的病人。研究1102收錄了51位先前曾接受治療的CLL/SLL病人，RESONATE收錄了386位先前曾接受治療並於隨機分組後接受單一藥物IMBRUVICA或ofatumumab治療的CLL或SLL病人，RESONATE-2收錄了267位65歲(含)以上、先前未曾接受治療、並於隨機分組後接受單一藥物IMBRUVICA或chlorambucil治療的CLL或SLL病人，HELIOS收錄了574位先前曾接受治療並於隨機分組後接受IMBRUVICA合併bendamustine及rituximab BR治療或接受安慰劑合併bendamustine及rituximab BR治療的CLL或SLL病人，ILLUMINATE則收錄了228位先前未曾接受治療、65歲(含)以上或同時患有其他疾病、並於隨機分組後接受IMBRUVICA合併obinutuzumab治療或接受chlorambucil合併obinutuzumab治療的CLL/SLL病人。E1912收錄了510位先前未曾接受治療、70歲(含)以下、並接受IMBRUVICA合併rituximab治療或接受fludarabine、cyclophosphamide及rituximab (FCR)治療的CLL/SLL病人。

人。

在接受IMBRUVICA治療的CLL/SLL病人中，最常發生見的不良反應(≥20%)為嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血、腹瀉、便秘、疲倦、肌肉骨骼疼痛、嗜中性白血球減少症、皮膚、貧血、瘀傷、以及噁心、疲倦、發燒、出血、以及咳嗽。

接受IMBRUVICA治療的CLL/SLL病人有4至10%因發生不良反應而停止治療。這些不良反應包括肺炎、出血、心房纖維顫動、安眠及嗜中性白血球減少症、關節痛、皮膚、以及血小板減少症。約有79%的病人因發生不良反應而降低劑量。

研究1102

在針對先前曾接受治療之CLL/SLL病人使用單一藥物IMBRUVICA每日420毫克治療的CLL/SLL試驗研究1102中(N=51)，發生率≥10%且治療期間中位數為15.6個月的不良反應與實驗室檢驗異常如表4及表5所示。

表4：在研究1102的CLL/SLL病人中(N=51)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	59	4
	便秘	22	2
	噁心	20	2
	口腔炎	20	0
	嘔吐	18	2
	腹痛	14	0
	消化不良	12	0
	皮膚與皮下組織異常	51	7
傳染病與寄生蟲感染	瘀傷	25	0
	皮膚	16	0
	出血點	16	0
	上呼吸道感染	47	2
	鼻竇炎	22	6
全身性異常與投藥部位狀況	皮膚感染	16	6
	肺炎	12	10
	尿道感染	12	2
	疲倦	33	6
	發燒	24	2
皮膚與皮下組織異常	周邊水腫	22	0
	無力	14	6
	寒顫	12	0
	瘀傷	51	7
呼吸與胸腔與縱膈異常	皮膚	25	0
	出血點	16	0
	咳嗽	20	0
	噁心	20	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛	25	6
	關節痛	24	0

肌肉痙攣	18	2
呼吸、胸腔與縱膈異常	22	0
咳嗽	14	0
口咽疼痛	12	0
呼吸困難	20	0
神經系統異常	18	2
失眠	16	8
頭痛	16	2
血管異常	10	2†
代謝與營養異常	16	2
食慾降低	10	2†
良性、惡性及未分類的腫瘤	16	8
高血壓	16	8

†有一位病人因發生組織細胞肉瘤而死亡。

表5：在研究1102的CLL/SLL病人中(N=51)，於治療後出現*血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=51)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	69	12
嗜中性白血球減少	53	26
血紅素減少	43	0

*根據以IWCLL標準為評估依據的實驗室檢驗結果及不良反應

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(8%)與嗜中性白血球減少(12%)。

RESONATE

表6及表7分別顯示RESONATE中先前曾接受治療的CLL/SLL病人使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為8.6個月)及使用ofatumumab治療(治療期間的中位數為5.3個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表6：在RESONATE的CLL/SLL病人中，IMBRUVICA治療組中之發生率≥10%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	所有等級 (%)	第3級或以上(%)	所有等級 (%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常				
腹瀉	48	4	18	2
噁心	26	2	18	0
口腔炎*	17	1	6	1
便秘	15	0	9	0
嘔吐	14	0	6	1
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	28	2	18	1

關節痛	17	1	7	0
肌肉痙攣	13	0	8	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	24	3	13	0
出血點	14	0	1	0
瘀傷*	12	0	1	0
全身性異常與投藥部位狀況				
發燒	24	2	15	2†
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	19	0	23	1
呼吸困難	12	2	10	1
傳染病與寄生蟲感染				
上呼吸道感染	16	1	11	2†
肺炎*	15	12†	13	10†
鼻竇炎*	11	1	6	0
尿道感染	10	4	5	1
皮膚與皮下組織異常				
皮疹	24	3	13	0
出血點	14	0	1	0
瘀傷	12	0	1	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛	28	2	18	1
關節痛	17	1	7	0
肌肉痙攣	13	0	8	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	19	0	23	1
呼吸困難	12	2	10	1
神經系統異常				
頭痛	14	1	6	0
眩暈	11	0	5	0
外傷、中毒與手術併發症				
挫傷	11	0	3	0
眼睛異常				
視力模糊	10	0	3	0

身體系統與投藥部位異常在 IMBRUVICA 組中的發生頻率由高至低列出。

*包含在 ofatumumab 組中有 1 例發燒及上呼吸道感染導致死亡的事件。
†各組中均有發生。

表 7：在 RESONATE-2 的 CLL/SLR 病人中，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比

	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
嗜中性白血球減少	51	23	57	26
血小板減少	52	5	45	10
血紅素減少	36	0	21	0

病人曾於治療後出現第 4 級的血小板減少 (IMBRUVICA 組 2% vs ofatumumab 組 3%) 與嗜中性白血球減少 (IMBRUVICA 組 8% vs ofatumumab 組 8%)。

RESONATE-2

表 8 及表 9 顯示使用 IMBRUVICA 治療 (治療期間的中位數為 17.4 個月) 的不良反應與實驗室檢驗異常。在 RESONATE-2 中，chlorambucil 組的治療期間中位數為 7.1 個月。

表 8：在 RESONATE-2 的 CLL/SLR 病人中，IMBRUVICA 治療組中之發生率 ≥10% 的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)
胃腸道異常				
腹瀉	42	4	17	0
噁心	22	1	39	1
便秘	16	1	16	0
口腔炎*	14	1	4	1
嘔吐	13	0	20	1
腹痛	13	3	11	1
消化不良	11	0	2	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	36	4	20	0
關節痛	16	1	7	1
肌肉痙攣	11	0	5	0
全身性異常與投藥部位狀況				
疲勞	30	1	38	5
周邊水腫	19	1	9	0
發燒	17	0	14	2
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	22	0	15	0
呼吸困難	10	1	10	0

皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	21	4	12	2
瘀傷*	19	0	7	0
眼睛異常				
眼睛乾燥	17	0	5	0
淚液分泌增加	13	0	6	0
視力模糊	13	0	8	0
視力降低	11	0	2	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	21	4	12	2
瘀傷*	19	0	7	0
傳染病與寄生蟲感染				
上呼吸道感染	17	2	17	2
皮膚感染*	15	2	3	1
肺炎*	14	8	7	4
尿道感染	10	1	8	1
呼吸系統與胸腔與縱膈異常				
咳嗽	22	0	15	0
呼吸困難	10	1	10	0
全身性異常與注射部位狀況				
發熱	20	1	20	5
周邊水腫	10	1	0	0
發冷	12	0	11	0
血管異常				
高血壓*	14	4	1	0
神經系統異常				
頭痛	12	1	10	2
暈眩	11	0	12	1
檢查發現				
體重減輕	10	0	12	0

受試者發生多次單一藥物不良事件僅會計算一次。

身體系統與個別藥物不良事件係依 IMBRUVICA 組中的發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良事件。

表9：在 RESONATE-2 的 CLL/SLL 病人中，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)

嗜中性白血球減少	55	28	67	31
血小板減少	47	7	58	14
血紅素減少	36	0	39	2

病人曾於治療後出現第 4 級的血小板減少(IMBRUVICA 組 1% vs chlorambucil 組 3%)與嗜中性白血球減少(IMBRUVICA 組 11% vs chlorambucil 組 12%)。

HELIOS

表 10 顯示 HELIOS 中先前曾接受治療的 CLL/SLL 病人使用 IMBRUVICA+BR 治療(治療期間的中位數為 14.7 個月)及使用安慰劑+BR 治療(治療期間的中位數為 12.8 個月)的不良反應。

表 10：在 HELIOS 的 CLL/SLL 病人中，IMBRUVICA 治療組中之發生率至少為 10%且高出至少 2%的不良反應

身體系統 不良反應	Ibrutinib+IMBRUVICA+BR (N=287)		安慰劑+BR (N=287)	
	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	66	61	60	56†
血小板減少症*	34	16	26	16
胃腸道異常				
腹瀉	36	2	23	1
腹痛	12	1	8	<1
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	32	4	25	1
瘀傷*	20	<1	8	<1
胃腸道異常				
腹瀉	26	0	22	1
腹痛	12	1	8	<1
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	29	2	20	0
肌肉痙攣	12	<1	5	0
全身性異常與注射部位症狀				
發燒	25	4	22	2
血管異常				
出血*	19	2†	9	1
高血壓*	11	5	5	2
傳染病與寄生蟲感染				
支氣管炎	13	2	10	3
皮膚感染*	10	3	6	2

代謝與營養異常				
高尿酸血症	10	2	6	0

身體系統與個別藥物不良事件係依 IMBRUVICA 組中的發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良事件。

<1 係表示發生頻率高於 0%但低於 0.5%。

*在 IMBRUVICA 組中有 2 例致命的出血事件，在安慰劑+BR 組中有 1 例中性白血球減少症導致死亡的事件。

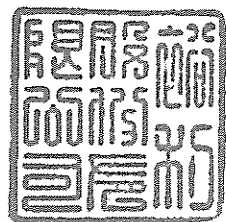
有 7%使用 IMBRUVICA+BR 治療的病人及 2%使用安慰劑+BR 治療的病人發生心房纖維顫動(任何等級)。在使用 IMBRUVICA+BR 治療的病人中，第 3 和第 4 級心房纖維顫動的發生頻率為 3%，在使用安慰劑+BR 治療的病人中則為 1%。

ILLUMINATE

表 11 顯示 iLLUMINATE 中先前未曾接受治療的 CLL/SLL 病人使用 IMBRUVICA + obinutuzumab 治療(治療期間的中位數為 29.3 個月)及使用 chlorambucil + obinutuzumab 治療(治療期間的中位數為 5.1 個月)的不良反應。

表 11：在 iLLUMINATE 的 CLL/SLL 病人中，IMBRUVICA 治療組中之發生率至少為 10%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N=113)		Chlorambucil + Obinutuzumab (N=115)	
	所有等級 (%)	第 3 級或 以上(%)	所有等級 (%)	第 3 級或 以上(%)
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	48	39	64	48
血小板減少症*	36	19	28	11
貧血	17	4	25	8
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	36	3	11	0
瘀傷*	32	3	3	0
胃腸道異常				
腹瀉	34	3	10	0
便秘	16	0	12	1
噁心	12	0	30	0
肌肉骨骼與 結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	33	1	23	3



關節痛	22	1	10	0
肌肉痙攣	13	0	6	0
呼吸道、胸腔與 縱膈異常				
咳嗽	27	1	12	0
外傷、中毒與手術併發 症				
輸注相關反應	25	2	58	8
血管異常				
出血*	25	1	9	0
高血壓*	17	4	4	3
全身性異常與投藥部位 狀況				
發熱	19	2	26	1
疲倦	18	0	17	2
周邊水腫	12	0	7	0
傳染病與寄生蟲感染				
肺炎*	16	9	9	4†
上呼吸道感染	14	1	6	0
皮膚感染*	13	1	3	0
尿道感染	12	3	7	1
鼻咽炎	12	0	3	0
結膜炎	11	0	2	0
代謝與營養異常				
高尿酸血症	13	1	0	0
心臟異常				
心房纖維顫動	12	5	0	0
全身性異常與投藥部位 狀況				
發熱	14	2	26	1
疲倦	18	0	17	2
周邊水腫	12	0	7	0
精神異常				
失眠	12	0	4	0

身體系統與個別藥物不良事件係依 IMBRUVICA 組中的發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良反應項目。

†包含 1 例導致死亡的事件。

E1912

表 12 顯示 E1912 中 70 歲(含)以下且先前未曾接受治療的 CLL/SLL 病人使用 IMBRUVICA + rituximab 治療(治療期間的中位數為 34.3 個月)及使用 FCR 治療(治療期間的中位數為 4.7 個月)的不良反應。

表 12：在 E1912 的 CLL/SLL 病人中，IMBRUVICA 治療組中之發生率至少為 15% 的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	所有等級 (%)	第 3 級或以 上(%)	所有等級 (%)	第 3 級或以 上(%)
全身性異常與投藥部位 症狀				
疲倦	80	2	78	3
周邊水腫	28	1	17	0
發冷	27	1	27	1
疼痛	23	2	8	0
肌肉骨骼與 結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	61	5	35	2
關節痛	41	5	10	1
胃腸道異常				
腹瀉	53	4	27	1
噁心	40	1	64	1
口炎*	22	1	8	1
腹痛*	19	2	10	1
嘔吐	18	2	28	0
便秘	17	0	32	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	49	4	29	5
瘀傷*	36	1	4	1
血管異常				
高血壓*	42	19	22	6
出血*	31	2	8	1
神經系統異常				
頭痛	40	1	27	1
暈眩	21	1	13	1
周邊神經病變*	19	1	13	1
呼吸、胸腔與 縱膈異常				
咳嗽	32	0	25	0
呼吸困難	22	2	21	1
傳染病與寄生蟲感染				
上呼吸道感染	29	1	19	2
皮膚感染*	16	1	3	1

代謝與營養異常				
高尿酸血症	19	1	4	0
食慾降低	15	0	20	1
精神異常				
失眠	16	1	19	1

身體系統與類別的藥物不良事件係依 IMBRUVICA 組中的發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良反應項目。

表 13：在接受 IMBRUVICA 治療的病人中，新發生或較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常(≥15%，任何等級) (E1912)

	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	所有等級 (%)	第 3 級或 以上(%)	所有等級 (%)	第 3 級或 以上(%)
血液學檢驗異常				
嗜中性白血球減少	53	30	70	44
血小板減少	43	7	69	25
血紅素減少	26	0	51	2
化學檢驗異常				
肌酸酐升高	38	1	17	1
膽紅素升高	30	2	15	0
AST 升高	25	3	23	<1

根據以 IWCLL 標準為評估依據的實驗室檢驗結果

Waldenström 氏巨球蛋白血症與邊緣區淋巴瘤

下述資料是針對 WM 或 MZL 病人所進行之三項單臂開放性臨床試驗(研究 1118、研究 1121 與 INNOVATE 研究單一療法組)與一項隨機對照試驗(INNOVATE 研究)中的使用 IMBRUVICA 治療的結果，這些試驗共收錄 307 位病人，其中有 232 位病人使用 IMBRUVICA 治療。研究 1118 共收錄 63 位先前曾接受治療的 WM 病人，這些病人在研究中都接受單一藥物 IMBRUVICA 的治療。研究 1121 共收錄 63 位先前曾接受治療的 MZL 病人，這些病人在研究中都接受單一藥物 IMBRUVICA 的治療。INNOVATE 研究共收錄 150 位先前未曾接受治療或曾經接受治療的 WM 病人，這些病人在研究中係接受 IMBRUVICA 或安慰劑合併 rituximab 的治療。INNOVATE 研究單一療法組共包含 31 位先前曾接受治療且使用含 rituximab 療法治療失敗的 WM 病人，這些病人在研究中都接受 IMBRUVICA 的治療。

在研究 1118、1121 與 INNOVATE 研究中，最常發生見的不良反應(≥20%)為血小板減少症、腹瀉、瘀傷、嗜中性白血球減少症、肌肉骨骼疼痛、出血、貧血、皮疹、疲倦以及噁心。

在研究 1118、1121 與 INNOVATE 研究中，有 7% 接受 IMBRUVICA 治療的病人因發生不良反應而停止治療。最常導致停止治療的不良反應心房纖維顫動、間質性肺病、腹瀉

與皮疹。有13%的病人因發生不良反應而降低劑量。

研究 1118 與 INNOVATE 研究單一療法組

表 4214 及表 4315 顯示研究 1118 (治療期間中位數為 11.7 個月) 與 INNOVATE 研究單一療法組 (33 個月) 中使用 IMBRUVICA 治療的不良反應與實驗室檢驗異常。

表 4214：在研究 1118 與 INNOVATE 研究單一療法組的 WM 病人中 (N=94)，發生率 ≥10% 的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)
胃腸道異常	腹瀉	38	2
	噁心	21	0
	口腔炎*	15	0
	便秘	12	1
	胃食道逆流疾病	12	0
皮膚與皮下組織異常	瘀傷	28	1
	皮疹*	21	1
血管異常	出血*	28	0
	高血壓*	14	4
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	18	2
	發燒	12	2
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛*	21	0
	肌肉痙攣	19	0
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	19	0
	皮膚感染*	18	3
	鼻竇炎*	16	0
	肺炎*	13	5
神經系統異常	頭痛	14	0
	暈眩	13	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	13	0

身體系統與個別藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。

* 包含多個藥物不良事件。

表 4315：在研究 1118 與 INNOVATE 研究單一療法組的 WM 病人中 (N=94)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

病人百分比 (N=94)		
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
血小板減少	38	11
嗜中性白血球減少	14	16

血紅素減少	21	6
-------	----	---

病人曾於治療後出現第 4 級的血小板減少 (4%) 與嗜中性白血球減少 (7%)。

INNOVATE 研究

以下列於表 4416 中的不良反應乃是研究 INNOVATE 中先前未曾接受治療或曾經接受治療之 WM 病人使用 IMBRUVICA+R 治療 (治療期間中位數為 25.8 個月) 及使用安慰劑+R 治療 (治療期間中位數為 15.5 個月) 的結果。

表 4416：在 INNOVATE 研究的 WM 病人中，IMBRUVICA 組中之發生率至少為 10% 且高出 2% 的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA+R (N=75)		安慰劑+R (N=75)	
	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或以上 (%)
皮膚與皮下組織異常				
瘀傷*	37	1	5	0
皮疹*	24	1	11	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	35	4	21	3
關節痛	24	3	11	1
肌肉痙攣	17	0	12	1
血管異常				
出血*	32	3	17	4 [†]
高血壓*	20	13	5	4
胃腸道異常				
腹瀉	28	0	15	1
噁心	21	0	12	0
消化不良	16	0	1	0
便秘	13	1	11	1
傳染病與寄生蟲感染				
肺炎*	19	13	5	3
皮膚感染*	17	3	3	0
尿道感染	13	0	0	0
支氣管炎	12	3	7	0
流行性感冒	12	0	7	1
病毒性上呼吸道感染	11	0	7	0
全身性異常與投藥部位狀況				
周邊水腫	17	0	12	1
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	17	0	11	0
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	16	12	11	4
心臟異常				
心房纖維顫動	15	12	3	1
神經系統異常				

眩暈	11	0	7	0
精神異常				
失眠	11	0	4	0
代謝與營養異常				
低血鉀	11	0	1	1

身體系統與個別的不良事件係依發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良反應項目。

†包含1例導致死亡的事件。

有1%使用IMBRUVICA+RIR治療的病人發生第3或4級的輸注相關反應。

研究 1121

表 4517 及表 4618 顯示研究 1121 中使用 IMBRUVICA 治療(治療期間的中位數為 11.6 個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表 4517：在研究 1121 的 MZL 病人中(N=63)，
發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第 3 級或以上 (%)
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	44	6
	周邊水腫	24	2
	發燒	17	2
胃腸道異常	腹瀉	43	5
	噁心	25	0
	消化不良	19	0
	口腔炎*	17	2
	腹痛	16	2
	便秘	14	0
	上腹痛	13	0
	嘔吐	11	2
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	44	6
	周邊水腫	24	2
	發燒	17	2
皮膚與皮下組織異常	瘀傷*	41	0
	皮疹*	29	5
	搔癢	14	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛*	40	3
	關節痛	24	2
	肌肉痙攣	19	3
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	21	0
	鼻竇炎*	19	0
	支氣管炎	11	0
	肺炎*	11	10
代謝與營養異常	食慾降低	16	2
	高尿酸血症	16	0
	低白蛋白血症	14	0
	低血鉀	13	0

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第 3 級或以上 (%)
血管異常	出血*	30	2†
	高血壓*	14	5
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	22	2
	呼吸困難	21	2
神經系統異常	眩暈	19	0
	頭痛	13	0
精神異常	焦慮	16	2

身體系統與個別的不良事件係依發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良反應項目。

†包含1例導致死亡的事件。

表 4618：在研究 1121 的 MZL 病人中(N=63)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=63)	
	所有等級(%)	第 3 或 4 級(%)
血小板減少	49	6
血紅素減少	43	13
嗜中性白血球減少	22	13

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(3%)與嗜中性白血球減少(6%)。

慢性移植體抗宿主疾病

下述資料是一項IMBRUVICA開放性臨床試驗(研究1129)的使用結果，這項試驗共收納了42位使用第一線皮質類固醇療法治療失敗且需額外治療的cGVHD病人。

在這項cGVHD試驗中，最常發生見的不良反應(≥20%)為疲倦、瘀傷、腹瀉、血小板減少症、口腔炎、肌肉痙攣、噁心、出血、貧血、以及肺炎。有一位病人(2%)發生心房纖維顫動，且屬於第3級反應。

在這項cGVHD試驗中，有24%接受IMBRUVICA治療的病人因發生不良反應而停止治療。最常導致停止治療的不良反應為疲倦與肺炎。有26%的病人因發生不良反應而降低劑量。

表 4719 及表 4820 顯示這項cGVHD試驗中使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為 4.4個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表 4719：在 cGVHD 病人中(N=42)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第 3 級或以上 (%)
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	57	12
	發燒	17	5
	周邊水腫	12	0
皮膚與皮下組織異常	瘀傷*	40	0
	皮疹*	12	0

胃腸道異常	腹瀉	36	10
	口腔炎*	29	2
	噁心	26	0
	便秘	12	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痠痛	29	2
	肌肉骨骼疼痛*	14	5
血管異常	出血*	26	0
傳染病與寄生蟲感染	肺炎*	21	14†
	上呼吸道感染	19	0
	敗血症*	10	10
神經系統異常	頭痛	17	5
受傷、中毒與手術併發症	跌倒	17	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	14	0
	呼吸困難	12	2
代謝與營養異常	低血鈣	12	7

身體系統與個別藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。

*包含多個藥物不良反應項目。

†包含2例導致死亡的事件。

表 4820：在 cGVHD 病人中(N=42)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=42)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	33	0
嗜中性白血球減少	10	10
血紅素減少	24	2

有2%的病人曾於治療後出現第4級的嗜中性白血球減少。

其他重要不良反應

心律不整

心血管事件

心血管事件的數據乃是以在隨機分組的IMBRUVICA對照試驗中(n=46052,115;使用IMBRUVICA治療的8051,157位病人的中位治療時間為44819.1個月，對照組的800958位病人為5653.3個月)為依據。發生任何級別的室性心律異常過速(室性期前收縮，室性心律失常，心室顫動，心室撲動和室性心律過速)發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為1.0%和0.4%；發生第3級或更高級別者，IMBRUVICA治療組與對照組分別為0.20.3%和0%。此外，任何級別的心房顫動和心房撲動發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為98.4%和44.6%，第3級或更高級別的發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為44.0%和40.5%。此外，任何級別之心臟衰竭的發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為1.7%和0.5%，第3級或更高級別的發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為1.2%和0.3%。

發生任何級別的中風性腦血管事件(腦血管意外、一缺血性中風、一腦缺血和短暫性腦缺血發作)的發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為1.0%和0.4%，而第3級或更高級別者，IMBRUVICA治療組與對照組分別為0.5%和0.2%。

腹瀉

在隨機分組的對照試驗中(n=46052,115;使用IMBRUVICA治療的8051,157位病人的中位治療時間為44819.1個月，對照組的800958位病人為5653.3個月)，在使用IMBRUVICA治療的病人中，任何等級之腹瀉的發生率為39.4%，對照組則為48.19%。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中分別有3%及1%的病人發生第3級腹瀉。有不到1%(0.3%)的受試者因發生腹瀉而停用IMBRUVICA，在對照組中則為0%。

根據這1,6052,115位病人的資料，在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，首次發生任何等級之腹瀉的中位時間分別為21天(範圍：0至708天)與46天(範圍：0至492天)，第3級腹瀉分別為117天(範圍：3至414天)與194天(範圍：11至325天)。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，通報發生腹瀉的病人在進行分析時分別有85%及89%已經完全消退，有15%及11%並未通報消退。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，就任何等級的腹瀉而言，從開始發生到消退的中位時間分別為7天(範圍：1至655天)與4天(範圍：1至367天)，第3級的腹瀉分別為7天(範圍：1至78天)與19天(範圍：1至56天)。每1例IMBRUVICA治療病人發生腹瀉而停用IMBRUVICA，在對照組中則為0例。

視覺障礙

在隨機分組的對照試驗中(n=46052,115;使用IMBRUVICA治療的8051,157位病人的中位治療時間為44819.1個月，對照組的800958位病人為5653.3個月)，使用IMBRUVICA治療的病人有11%發生任何等級的視覺模糊與視力降低(第1級49%，第2級2%，無第3級(含)以上的病例)，對照組則為6%(第1級65%，第2與第3級皆<1%)。

根據這1,605位病人的資料，在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，首次發生的中位時間分別為91天(範圍：0至617天)與100天(範圍：2至477天)。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，發生視覺障礙的病人在進行分析時分別有60%及71%已經完全消退，40%及29%並未通報消退。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，從開始發生到消退的中位時間分別為37天(範圍：1至457天)與26天(範圍：1至721天)。

長期安全性

曾針對4,781,284位使用IMBRUVICA長期治療超過5年之病人(未曾接受治療的CLL/SLL病人n=162，復發性/頑固性CLL/SLL病人n=646，與復發性/頑固性MCL病人n=370，與WM病人n=106)長期治療超過5年的安全性資料進行評估。CLL/SLL病人的中位治療時間為51個月(範圍：0.2至98個月)，MCL病人的中位治療時間為11個月(範圍：0至87個月)，WM病人則為47個月(範圍：0.3至61個月)。長期使用IMBRUVICA治療時，高血壓的累計發生率會隨時間升高。第3級(或)以上之高血壓的盛行率為4%(第0-1年)、67%(第1-2年)、89%(第2-3年)、9%(第3-4年)及9%(第4-5年)；整體而言，5年期間的發生率為11%。

6.2 上市後的使用經驗

在IMBRUVICA的核准後使用期間，曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由不確定人數的族群主動通報而得，因此不太可能確實估算出其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

肝臟異常：肝臟衰竭(包括急性及/或致命性事件)、肝硬化

呼吸道異常：間質性肺病

代謝與營養異常：腫瘤溶解症候群[參見警語及注意事項(5.7)]

免疫系統異常：過敏性休克、血管性水腫、蕁麻疹

皮膚與皮下組織異常：Stevens-Johnson症候群(SJS)、脫甲症、脂膜炎、嗜中性球皮膚炎

感染：B型肝炎再活化

神經系統異常：周邊神經病變

7 藥物交互作用

7.1 CYP3A抑制劑對Ibrutinib的影響

將IMBRUVICA與強效或中效的CYP3A抑制劑併用可能會升高ibrutinib的血中濃度[參見臨床藥理學(12.3)]。Ibrutinib的濃度升高可能會升高發生藥物相關毒性的風險。

當與posaconazole、voriconazole和中效CYP3A抑制劑合併使用時，建議對IMBRUVICA進行劑量調整[參見劑量與用法(2.4.3)]。

避免同時使用其他強效CYP3A抑制劑。如果這些抑制劑是短期使用（例如7天或更短時間內的抗感染藥品），則需停用IMBRUVICA治療[參見劑量與用法(2.4.3)]。

使用IMBRUVICA治療期間應避免食用葡萄柚和塞維亞橙，因為這些水果都含有強效或中效的CYP3A抑制劑。

7.2 CYP3A誘導劑對Ibrutinib的影響

將IMBRUVICA與強效的CYP3A誘導劑併用可能會降低ibrutinib的濃度。應避免與強效的CYP3A誘導劑併用[參見臨床藥理學(12.3)]。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的結果，IMBRUVICA(為一種激酶抑制劑)會對胎兒造成傷害。目前並無IMBRUVICA用於孕婦方面的資料，因此無法確認是否存有發生重大出生缺陷及流產的藥物相關風險。在動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠和兔子在器官形成期間投予ibrutinib時，在高達臨床劑量(每日420-560毫克)之2-20倍的暴露量下，會產生胚胎-胎兒毒性，包括結構異常(參見試驗資料)。如果病人在懷孕期間使用IMBRUVICA，或在使用IMBRUVICA期間懷孕，應告知病人孕婦其胎兒可能面臨的危害風險。

所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。目前並不確定本品適用族群發生重大出生缺陷及流產的估計背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

曾對懷孕大鼠於器官形成期間口服投予10、40及80毫克/公斤/日的ibrutinib。在80毫克/公斤/日的劑量下，ibrutinib會導致臟器畸形(心臟和大血管)，以及增加胚胎吸收與著床後流產的機率。大鼠在80毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約分別相當於MCL或MZL病人在投予每日560毫克之劑量後所達之暴露量的14倍與CLL/SLL或WM病人在投予每日420毫克之劑量後所達暴露量的20倍。在40毫克/公斤/日或更大的劑量下，ibrutinib會導致胎兒體重減輕。大鼠在40毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約相當於MCL病人在投予每日560毫克之劑量後所達到之暴露量的6倍。

也曾對懷孕兔子於器官形成期間投予5、15及45毫克/公斤/日的ibrutinib。在15毫克/公斤/日(含)以上的劑量下，ibrutinib會導致骨骼變異(胸骨節融合[fused sternbrae])，在45毫克/公斤/日以上的劑量下，ibrutinib會增加胚胎吸收與著床後流產的機率。兔子在15毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約分別相當於MCL病人在投予每日560毫克之劑量後所達之暴露量的2.0倍與CLL/SLL或WM病人在投予每日420毫克之劑量後所達之暴露量的2.8倍。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於ibrutinib或其代謝物是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之幼童的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資料。由於餵哺母乳的幼童可能會發生嚴重的不

良反應，因此，建議婦女在使用IMBRUVICA治療期間及使用最後1劑後的1週內不要餵哺母乳。

應將餵哺母乳對發育及健康的好處和母親對IMBRUVICA的臨床需要，以及餵哺母乳之嬰兒可能因IMBRUVICA或母親的基礎疾病而受到的任何不良影響放在一起考慮。

8.3 具生殖能力的女性與男性

驗孕

對具生殖能力的女性，開始使用IMBRUVICA治療前應先進行驗孕確認懷孕狀態。

避孕

女性

對孕婦投予IMBRUVICA，會對胎兒造成傷害[參見特殊族群之使用(8.1)]。建議具生殖能力之婦女在使用IMBRUVICA治療期間應避免懷孕採取有效的避孕措施，在停止治療使用最後一劑之後亦應繼續避孕1個月。如果病人在懷孕期間使用本品，或在使用本品期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危險。

男性

建議女性伴侶具生殖能力的男性病人在接受使用IMBRUVICA治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑IMBRUVICA之後亦應繼續避孕1個月。

8.4 兒童之使用

IMBRUVICA於兒童病人使用的安全性及效果目前尚未確立。

8.5 老年人之使用

在參與IMBRUVICA臨床研究的1,124位病人中，有64%為65歲(或)以上，並有23%為75歲(或)以上。較年輕與較年長的病人比較，在效果方面並未發現任何整體性的差異。貧血(所有等級)、肺炎(第3級(或)以上)、血小板減少、高血壓及心房纖維顫動在使用IMBRUVICA治療的老年病人中較常發生。

8.6 肝功能不全

對中度至重度肝功能不全(Child-Pugh B級與C級)的病人，應避免使用IMBRUVICA。目前尚未對輕度至中度肝功能不全(依據Child-Pugh標準)的病人評估過IMBRUVICA的安全性。



對輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)病人投予IMBRUVICA時，應降低建議劑量並密切監視病人是否出現IMBRUVICA相關不良反應，並視需要調整劑量[參見劑量與用法(2.5.4)、及臨床藥理學(12.3)]。

8.7 血漿分離術

在使用IMBRUVICA治療之前與治療期間，WM病人之血液過度黏稠現象的處置方式可能還包括血漿分離術。並不須調整IMBRUVICA的劑量。

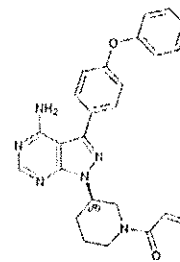
10 過量

在病人過量使用ibrutinib的處置方面，目前並無任何具體的經驗。有一位健康受試者曾在使用1680毫克的劑量之後出現可逆轉的第4級肝臟酵素升高現象(AST和ALT)。對服用超過建議劑量之藥物的病人，應嚴密監視，並提供適當的支持性治療。

11 性狀說明

Ibrutinib是一種Bruton酪胺酸激酶(BTK)的抑制劑。本品為白色至灰白色的固態物質，其實驗式為C₂₃H₂₄N₆O₂，分子量為440.50。Ibrutinib易溶於二甲基亞砜，可溶於甲醇，且幾乎不溶於水。

Ibrutinib的化學式為1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-one，其結構如下：



IMBRUVICA (ibrutinib)口服膠囊為含有140毫克ibrutinib(活性成分)的白色不透明立即釋出型膠囊。每顆膠囊中還含有下列非活性成分：Croscarmellose sodium、Magnesium stearate、Microcrystalline cellulose、Sodium lauryl sulfate。膠囊殼含有Gelatin、Titanium dioxide及Black ink。每顆白色不透明膠囊上都有用黑色墨水打印的「ibr 140mg」標記。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Ibrutinib是一種小分子的BTK抑制劑。Ibrutinib會與BTK活性部位中的半胱胺酸殘基

(cysteine residue)形成一個共價鍵，進而抑制BTK的酵素活性。BTK是B細胞抗原受體(BCR)及細胞激素受體之作用路徑的訊息傳導分子。BTK活化B細胞表面受體的訊息傳遞扮演重要的角色，是B細胞移動、趨化和黏附的必要物質。非臨床研究顯示，ibrutinib在體內會抑制惡性B細胞的增生與存活，在體外也會抑制細胞的移行作用與受質黏附作用。

12.2 藥效學

在復發性B細胞淋巴瘤病人中，授予劑量 ≥ 2.5 毫克/公斤/日(以平均體重70公斤換算， ≥ 175 毫克/日)的ibrutinib，持續觀察24小時內可發現到周邊血液單核球中之BTK活性部位佔據率 $>90\%$ 的現象。

體外血小板凝集試驗

Ibrutinib會抑制膠原蛋白所誘發的血小板凝集反應，自健康供血者、使用warfarin之供血者和重度腎功能不全之供血者所採集的血液樣本中， IC_{50} 值分別為 $4.6 \mu M$ (2026 ng/mL)、 $0.8 \mu M$ (352 ng/mL)及 $3 \mu M$ (1321 ng/mL)。對ADP、arachidonic acid、ristocetin和TRAP-6所誘發的血小板凝集反應，ibrutinib並不會產生有意義的抑制作用。

心臟電氣生理學

單次授予三倍最大建議劑量(1680mg)顯示IMBRUVICA並不會導致有臨床意義的QT間期延長。

12.3 藥物動力學

在B細胞惡性腫瘤病人中，隨著劑量增加到840毫克(最高核准建議劑量的1.5倍)，ibrutinib的暴露量會隨劑量而升高。在授予560毫克之MCL病人中所觀察到的平均穩定狀態AUC(%變異係數)為865 (69%) ng·h/mL，MZL病人為978 (82%) ng·h/mL；在授予420毫克的CLL/SLL病人中為708 (71%) ng·h/mL，WM病人為707 (72%) ng·h/mL，cGVHD病人為1159 (50%) ng·h/mL。在未授予CYP3A抑制劑的情況下，多次授予每日劑量420毫克或560毫克一週後可達到ibrutinib的穩定狀態濃度，蓄積率為1至1.6。

吸收

在健康受試者中，ibrutinib的空腹狀態絕對生體可用率為2.9% (90% CI: 2.1, 3.9)。Ibrutinib口服授予後會被吸收進入體內，中位 T_{max} 為1小時至2小時。

食物的影響

與隔夜禁食後服用ibrutinib相比較，隨高脂高熱量餐食(800卡至1,000卡，且餐食中的總熱量約有50%源自脂肪)服用IMBRUVICA會使ibrutinib的 C_{max} 升高2到4倍，並使AUC升高約2倍。

體外試驗顯示，ibrutinib並非p-糖蛋白(P-gp)或乳糖抗性蛋白(BCRP)的作用受質。

分佈

體外試驗顯示，ibrutinib與人類血漿蛋白的可逆性結合率為97.3%，並且在50 ng/mL至1000 ng/mL的範圍內不具濃度依賴性。分佈體積(V_d)為683升，穩定狀態下的擬似分佈體積($V_{d,ss}/F$)約為10,000升。

排除(Elimination)

在空腹狀態下，靜脈注射的藥物清除率為62升/小時，在進食狀態下則為76升/小時。由於本品的首渡效應較高，空腹狀態的口服清除率為2000升/小時，在進食狀態下則為1000升/小時。Ibrutinib的半衰期為4小時至6小時。

代謝

代謝是ibrutinib的主要排除途徑。本藥品主要經由細胞色素P450 (CYP) 3A代謝及少部分則經由CYP2D6代謝成數種代謝物。其活性代謝物PCI-45227是一種二氫二醇代謝物，其對BTK的抑制活性要比ibrutinib低約15倍。PCI-45227在穩定狀態下平均代謝物/原型藥比率的範圍為1至2.8。

排泄(Excretion)

Ibrutinib主要是以代謝物的形式經由糞便排除體外。單次口服授予帶有放射標記的ibrutinib之後，在168小時內約有90%的放射活性排出體外，其中有80%是經由糞便排出，只有不到10%左右經由尿液排除。糞便中的放射標記排出劑量有1%為原型ibrutinib，在尿液中則未發現任何原型ibrutinib，其餘的排出劑量皆為代謝產物。

特殊族群

年齡與性別

年齡與性別都不會對ibrutinib的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響。

腎功能不全病人

輕度與中度腎功能不全(依據Cockcroft-Gault公式的估算，肌酐清除率 $[CL_{Cr}] > 25$ 毫升/分鐘)對ibrutinib的暴露量並無任何影響。目前並無重度腎功能不全($CL_{Cr} < 25$ 毫升/分鐘)病人或接受透析治療之病人方面的資料。

肝功能不全病人

和肝功能正常的受試者相比較，ibrutinib在輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)之受試者中的AUC會升高2.7倍，在中度肝功能不全(Child-Pugh B級)的受試者中會升高8.2倍，在重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的受試者中會升高9.8倍。和肝功能正常的受試者相比較，ibrutinib在輕度肝功能不全之受試者中的C_{max}會升高5.2倍，在中度肝功能不全的受試者中會升高8.8倍，在重度肝功能不全的受試者中會升高7倍[參見特殊族群之使用(8.6)]。

藥物交互作用研究

臨床研究與模型探索研究

CYP3A抑制劑對ibrutinib的影響：

合併投予多重劑量的ketoconazole(強效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的C_{max}升高29倍，並使AUC升高24倍。合併投予多重劑量的voriconazole(強效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的穩定狀態C_{max}升高6.7倍，並使AUC升高5.7倍。在進食狀態下所進行的模擬顯示，posaconazole(強效CYP3A抑制劑)可能會使ibrutinib的AUC升高3倍至10倍。

合併投予多重劑量的erythromycin(中效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的穩定狀態C_{max}升高3.4倍，並使AUC升高3倍。

CYP3A誘導劑對ibrutinib的影響：

合併投予rifampin(強效CYP3A誘導劑)會使ibrutinib的C_{max}降低13倍以上，並使AUC降低10倍以上。模擬結果顯示，efavirenz(中效CYP3A誘導劑)可能會使ibrutinib的AUC降低3倍。

體外研究

Ibrutinib對CYP受質的影響：

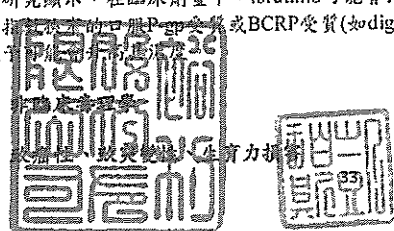
體外研究顯示，在臨床劑量下，ibrutinib與PCI-45227都不太可能會抑制CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6或3A的作用。在臨床劑量下，ibrutinib與PCI-45227都不太可能會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A的作用。

Ibrutinib對轉運蛋白受質的影響：

體外研究顯示，在臨床劑量下，ibrutinib可能會抑制BCRP與P-gp轉運蛋白的作用。將治療劑量的口服P-gp受質或BCRP受質(如digoxin、methotrexate)和IMBRUVICA合併投予，可能增加其血漿濃度。

13

13.1



一項6個月rash2小鼠研究顯示，在高達2000毫克/公斤/日的口服劑量下，ibrutinib並不具致瘤性，此劑量所達到的暴露量要比人類於每日560毫克之劑量下所達到的暴露量高出約23倍(公鼠)與37倍(母鼠)[參見警語及注意事項(5.6)]。

Ibrutinib在細菌致突變性(Ames)分析中並未出現致突變性，在哺乳類動物(CHO)細胞染色體變異分析中並未出現染色體誘裂性，在小鼠活體骨髓微核分析中，在最高達2000毫克/公斤的劑量下也未出現染色體誘裂性。

曾對大鼠每日口服投予ibrutinib，公鼠是在交配前4週期間與交配期間投藥，母鼠是在交配前2週期間與交配期間投藥。母鼠在懷孕後持續投藥至懷孕第7天(GD 7)，公鼠則持續投藥至研究結束。在100毫克/公斤/日(人體等效劑量[HED]為16毫克/公斤)的最高試驗劑量下，在公鼠或母鼠中皆未發現任何生育力或生殖能力方面的影響。

14 臨床研究

14.1 被套細胞淋巴瘤

在一項開放性、多中心、單組臨床試驗中，即研究1104-CA(名稱研究1404)(NCT01236391)，收納111位先前曾接受至少一種治療的MCL病人，評估IMBRUVICA的安全性與療效。

試驗中受試者以每日一次560毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)國際工作小組(IWG)標準來評估腫瘤反應。這項研究的主要指標為由研究人員進行評估的整體療效反應率(ORR)。

受試者的年齡中位數為68歲(範圍：40至84歲)，有77%為男性，並有92%為高加索白人。在治療前，有89%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1。從確診到收案時間之中位數為42個月，先前曾接受之治療的中位數為3種(範圍：1至5種治療)，其中有11%的病人曾接受幹細胞移植。在試驗篩選期中，有39%的受試者有至少一個≥5公分的腫瘤，49%有骨髓浸潤的現象，並有54%有淋巴瘤結外侵犯的現象。

試驗中受試者以每日一次560毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)國際工作小組(IWG)標準來評估腫瘤反應。這項研究的主要指標為由研究人員進行評估的整體療效反應率(ORR)。IMBRUVICA的療效反應率如表14.21所示。

表 14.21：研究 1104 之被套細胞淋巴瘤病人中的以研究人員評估結果為依據的整體療效反應率(ORR)及療效反應持續時間(DOR)

	總計(N=111)
ORR (%)	65.8

95% CI (%)	(56.2, 74.5)
CR (%)	17.1
PR (%)	48.6
中位DOR月數, (95% CI)	17.5 (15.8, NE)

CI=信賴區間；CR=完全療效反應；PR=部份療效反應；NE=無法評估

經由獨立審查委員會(IRC)進行影像掃描結果的獨立判讀與詮釋。IRC的評估結果顯示，ORR為 69%。

達到治療反應的時間中位數為1.9個月。

在一項隨機、開放性、多中心 MCL3001 的第3期臨床試驗顯示 IMBRUVICA 的安全性與療效，收納 280 位先前曾接受至少一種治療的 MCL 病人。病人以 1:1 的比例隨機分組之後，一組接受 21 天週期的口服 IMBRUVICA 560 毫克每日一次的治療，另一組則接受 temsirolimus 靜脈注射治療，以 21 天為週期，第一個週期的第 1、8、15 天投予 175 毫克，接下來每個週期的第 1、8、15 天投予 75 毫克。兩組治療皆持續直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。受試者的年齡中位數為 68 歲(範圍：34 至 88 歲)，有 74% 為男性，並有 87% 為高加索白人。從確診到收案時間之中位數為 43 個月，先前曾接受之治療的中位數為 2 種(範圍：1 至 9 種治療)，其中有 51% 先前接受高劑量化學治療，18% 先前接受 bortezomib 治療，5% 先前接受 lenalidomide 治療，以及 24% 先前接受幹細胞移植。在治療前，有 53% 的病人有巨瘤症(≥ 5 cm)，21% 有高風險的 Simplified MPII (sMPII) 指數，在篩檢時 60% 有淋巴結外侵犯的現象，並有 54% 有骨髓侵犯的現象。

由獨立審查委員會(IRC)依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)國際工作小組(IWG)標準來評估無惡化存活率(PFS)顯示 IMBRUVICA 組的病人死亡或惡化風險的統計顯著降低 57%。MCL3001 臨床研究的療效相關結果如表 2022 所示，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 1 所示。

表 2022：MCL3001 臨床研究的療效相關結果

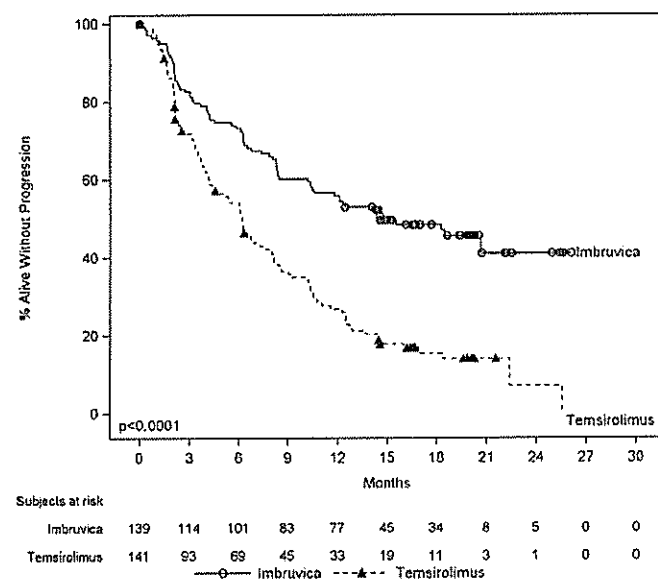
終點指標	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
無惡化存活率 ^a		
事件數(%)	73 (52.5)	111 (78.7)
PFS 中位數(95% CI)， 月	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
HR (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
整體療效反應率(CR+PR)	71.9%	40.4%
P值	p<0.0001	

NE=無法估計；HR=風險比率；CI=信賴區間

^a IRC評估結果。

與 Temsirolimus 治療組相比，較少比例的病人在 IMBRUVICA 治療後產生臨床上有意義的淋巴瘤症狀惡化之現象(27%相較於 52%)，且以 IMBRUVICA 治療之病人產生症狀惡化的時間也較 Temsirolimus 治療組更慢(HR 0.27, $p<0.0001$)。

圖 1：MCL3001 臨床研究的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



淋巴球增多症

在 MCL 研究中，有 33% 的病人在開始使用 IMBRUVICA 時出現短暫的淋巴球數目增加的現象(亦即較基礎值升高幅度 $\geq 50\%$ ，且絕對淋巴球計數超過 5,000/mcL)。淋巴球單獨增多的現象通常都是在使用 IMBRUVICA 治療的最初幾週出現，平均在 8 週(中位數)內緩解。

14.2 慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤

針對 CLL/SLL 病人使用 IMBRUVICA 的安全性與療效已在一項無對照試驗與五項隨機對照試驗中獲得證實。

研究1102

曾針對48位先前曾接受治療的CLL病人進行過一項開放性、多中心臨床試驗，即研究PCYC-1102-CA（現稱研究1102）（NCT01105247）。以每日一次420毫克的方式口服授予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由獨立審查委員會依據修訂後的CLL國際工作小組標準來評估ORR與DOR。

受試者的年齡中位數為67歲（範圍：37至82歲），有71%為男性，並有94%為高加索白人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。從確診到收案時間之中位數為80個月，先前曾接受之治療的中位數為4種（範圍：1至12種治療）。在治療前，有46%的受試者有至少一個 ≥ 5 公分的腫瘤。

以每日一次420毫克的方式口服授予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由獨立審查委員會依據修訂後的CLL國際工作小組標準來評估ORR與DOR。ORR為58.3%（95% CI：43.2%，72.4%），皆為部份療效反應。並無任何病人達到完全療效反應。DOR的範圍為5.6至24.2+個月。並未達到DOR中位數。

RESONATE

RESONATE研究（一項針對變異性或頑固性慢性淋巴性白血病及小淋巴性淋巴瘤病人比較BTK抑制劑ibrutinib IMBRUVICA與ofatumumab之療效的隨機、多中心、開放性第3期研究）（NCT01578707）是針對先前曾接受治療的CLL或SLL病人所進行的研究。病人（n=391）以1:1的比例隨機分組之後，一組接受IMBRUVICA 420毫克每日一次之治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受ofatumumab治療，起始劑量為300毫克，一週後改用每週2000毫克的劑量，連續授予7劑，然後以每4週一劑的方式再授予4劑。有57位隨機分配至ofatumumab組的病人在疾病惡化後轉為接受IMBRUVICA治療。

受試者的年齡中位數為67歲（範圍：30至88歲），有68%為男性，並有90%為高加索白人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。這項試驗共收錄了373位CLL病人及18位SLL病人。從確診到收案時間之中位數為91個月，先前曾接受之治療的中位數為2種（範圍：1至13種治療）。在治療前，有58%的病人有至少一個 ≥ 5 公分的腫瘤。有32%的病人帶有17p缺失染色體變異。

RESONATE的療效相關結果如表2+23所示，PFS（由IRC依據IWCLL標準進行評估）與OS的Kaplan-Meier曲線圖分別如圖2及圖3所示。

表2+23 RESONATE之CLL/SLL病人中的療效相關結果

	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
無惡化存活率 ^a	58.3%	4.1%

事件數(%)	35 (17.9)	111 (56.6)
疾病惡化	26	93
死亡事件	9	18
中位數(95% CI) ^b ，月	NE	8.1 (7.2, 8.3)
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
整體存活率 ^a		
死亡病例數(%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (95% CI)	0.43 (0.24, 0.79)	
整體療效反應率 ^b	42.6%	4.1%

^a 兩組的OS中位數皆無法評估

^b IRC評估結果，皆為達到部份療效反應；並無任何病人達到完全療效反應。

CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估

圖2：RESONATE之CLL/SLL病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)

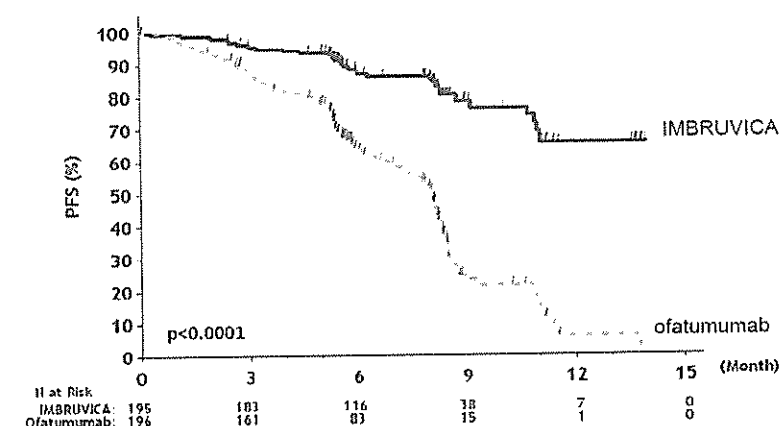
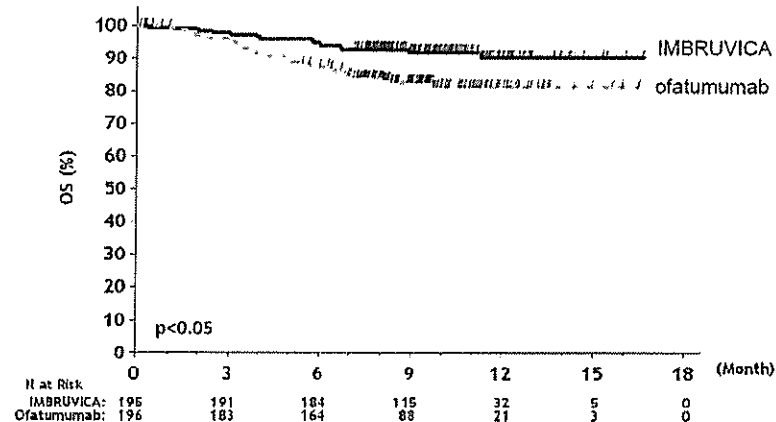


圖3：RESONATE之CLL/SLL病人的整體存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



63 個月追蹤

在整體追蹤 63 個月之後，研究人員依據 IWCLL 標準進行評估的 PFS 中位數分別為 IMBRUVICA 組 44.1 個月[95%CI (38.5, 56.9)]與 ofatumumab 組 8.1 個月[95%CI (7.8, 8.3)]。在 IMBRUVICA 組中，研究人員進行評估的整體療效反應率為 87.2%，ofatumumab 組則為 22.4%。

RESONATE 中的 17p 缺失慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤(dcl 17p CLL/SLL)

RESONATE 共收錄了 127 位 del 17p CLL/SLL 病人。受試者的年齡中位數為 67 歲(範圍：30 至 84 歲)，有 62% 為男性，並有 88% 為高加索白人。所有病人的基礎 ECOG 活動能力狀態皆為 0 或 1。由 IRC 評估 PFS 與 ORR。在 del 17p CLL/SLL 病人中的療效相關結果如表 2224 所示。

表 2224：RESONATE 之 17p 缺失慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA N=63	Ofatumumab N=64
無惡化存活率 ^a		
事件數(%)	16 (25.4)	38 (59.4)
疾病惡化	12	31
死亡事件	4	7
中位數(95% CI)，月	NE	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% CI)	0.25 (0.14, 0.45)	
整體療效反應率 ^a	47.6%	4.7%

39

^a IRC 評估結果，皆為達到部份療效反應；並無任何病人達到完全療效反應。
CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估

63 個月追蹤

在整體追蹤 63 個月之後研究人員依據 IWCLL 標準進行評估，del 17p 病人的 PFS 中位數分別為 IMBRUVICA 組 40.6 個月[95% CI (25.4, 44.6)]與 ofatumumab 組 6.2 個月[95% CI (4.6, 8.1)]。在 IMBRUVICA 組中研究人員進行評估，del 17p 病人的整體療效反應率為 88.9%，ofatumumab 組則為 18.8%。

RESONATE-2

RESONATE-2 研究(一項針對 65 歲(含)以上且未曾接受治療之慢性淋巴性白血病或小淋巴性淋巴瘤病人比較 Bruton 酪氨酸激酶抑制劑 PCI-32765/IMBRUVICA 與 chlorambucil 的隨機、多中心、開放性第 3 期研究)(NCT01722487)是針對 65 歲(含)以上且未曾接受治療的 CLL 或 SLL 病人所進行的研究。病人(n=269)以 1:1 的比例隨機分組之後，一組接受 IMBRUVICA 420 毫克每日一次的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受 chlorambucil 治療，起始劑量為 0.5 毫克/公斤，於每個 28 天週期的第 1 天與第 15 天投藥，連續治療最多 12 個週期，且允許同一病人依耐受性提高劑量至最高 0.8 毫克/公斤。

受試者的年齡中位數為 73 歲(範圍：65 至 90 歲)，有 63% 為男性，並有 91% 為高加索白人。有 91% 之病人的基礎 ECOG 活動能力狀態為 0 或 1，有 9% 之病人的 ECOG 活動能力狀態為 2。這項試驗共收錄了 249 位 CLL 病人及 20 位 SLL 病人。在治療前，有 20% 的病人帶有 11q 缺失染色體變異。最常見的開始進行 CLL 治療的原因包括：因貧血及/或血小板減少而獲得確認的進行性骨髓衰竭(38%)、進行性或症狀性淋巴結病變(37%)、進行性或症狀性脾腫大(30%)、疲倦(27%)、以及盜汗(25%)。

在 28.1 個月(中位數)的追蹤期間，共觀察到 32 例死亡事件[IMBRUVICA 治療組與 chlorambucil 治療組中分別有 11 例(8.1%)及 21 例(15.8%)]。在有 41% 的病人從 chlorambucil 轉為接受 IMBRUVICA 治療的情況下，針對 ITT 病人族群所進行的整體存活分析顯示，HR 為 0.44 [95% CI (0.21, 0.92)] 且具有統計意義，IMBRUVICA 組與 chlorambucil 組中的 2 年存活率估計值分別為 94.7% [95% CI (89.1, 97.4)] 與 84.3% [95% CI (76.7, 89.6)]。

RESONATE-2 的療效相關結果如表 2225 所示，PFS (由 IRC 依據 IWCLL 標準進行評估)的 Kaplan-Meier 曲線圖分別如圖 4 所示。

表 2225：RESONATE-2 之 CLL/SLL 病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
無惡化存活率 ^a		
事件數(%)	15 (11.0)	64 (48.1)
疾病惡化	12	57
死亡事件	3	7

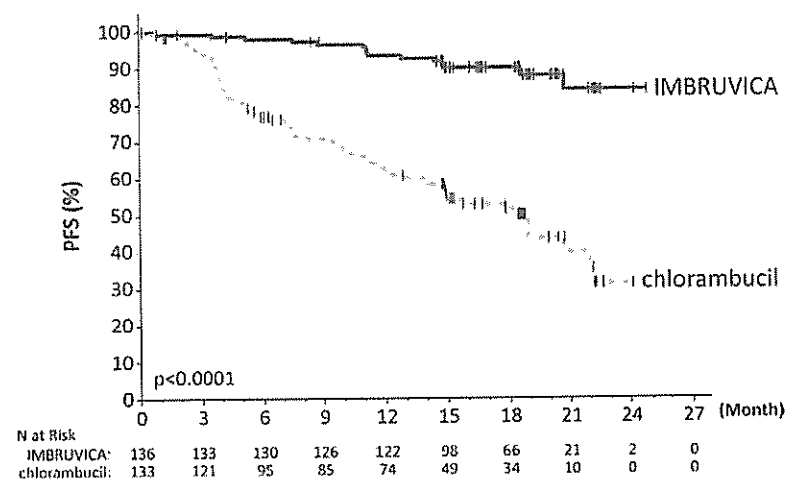
40

中位數(95% CI), 月	NE	18.9 (14.1, 22.0)
HR ^b (95% CI)	0.16 (0.09, 0.28)	
整體療效反應率 ^a (CR+PR)	82.4%	35.3%
P值	<0.0001	

^a IRC評估結果：有5位(3.7%)IMBRUVICA組受試者及2位Chlorambucil組受試者達到完全療效反應。

^b HR=風險比率；NE=無法評估

圖 4：RESONATE-2 之 CLL/SLL 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



55 個月追蹤

在整體追蹤 55 個月之後，IMBRUVICA 組並未達到 PFS 中位數。

HELIOS

HELIOS 研究(一項針對復發性或頑固性慢性淋巴性白血病/淋巴性淋巴瘤病人使用 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制劑 Ibrutinib(IMBRUVICA)合併 Bendamustine 及 Rituximab (BR)治療的隨機、雙盲、安慰劑對照性第 3 期研究)(NCT01611090)是針對先前曾接受治療的 CLL 或 SLL 病人所進行的研究。病人(n=578)以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受 IMBRUVICA 每日一次 420 毫克或安慰劑合併 BR 的治療，直到疾病惡化或無法耐受性反應為止。所有病人都使用 BR 進行最多 6 個 28 天週期的治療。Bendamustine 的給藥方式為於第 1 週期的第 2 和第 3 天，以及第 2-6 週期的第 1 和第 2 天，以 50 分鐘靜脈輸注 70 毫克/米²的劑量，連續治療 6 個週期，且在基線時，所有病人的 ECOG 皆≥40 毫升/分鐘。Rituximab 的給藥方式為於第 1 週期的第 1 天投予 375 毫克/米²的劑量，並於第 2 至 6 週期的第 1 天投予 500 毫克/米²的劑

量。

受試者的年齡中位數為 64 歲(範圍：31 至 86 歲)，有 66%為男性，並有 91%為高加索白人。所有病人的基礎 ECOG 活動能力狀態皆為 0 或 1。從確診到收案的時間中位數為 5.9 年，先前曾接受之治療的中位數為 2 種(範圍：1 至 11 種治療)。在治療前，有 56%的病人有至少一個≥5 公分的腫瘤，並有 26%的病人帶有 11q 缺失染色體變異。

HELIOS 的療效相關結果如表 2426 所示，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 5 所示。

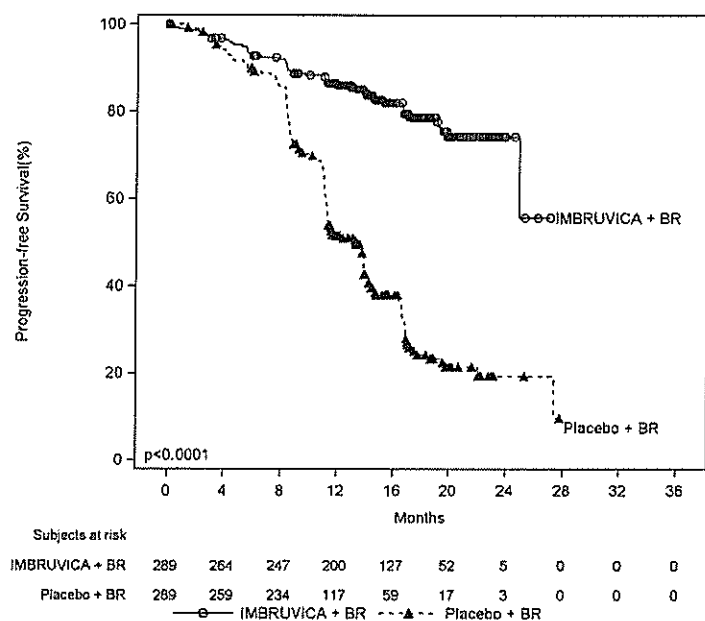
表 2426：HELIOS 之 CLL/SLL 病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA+BR N=289	安慰劑+BR N=289
無惡化存活率 ^a		
事件數(%)	56 (19.4)	183 (63.3)
中位數(95% CI), 月	NE	13.3 (11.3, 13.9)
HR (95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
整體存活率 ^a	82.7%	67.8%

^a IRC 評估結果：有 24 位(8.3%)IMBRUVICA+BR 組受試者及 6 位(2.1%)安慰劑+BR 組受試者達到完全療效反應。

BR=bendamustine 與 rituximab；CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估

圖 5：HELIOS 之 CLL/SLL 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



iLLUMINATE

iLLUMINATE 研究(一項針對 ~~ibrutinib~~IMBRUVICA 合併 obinutuzumab 與 chlorambucil 合併 obinutuzumab 進行比較的隨機、多中心、第 3 期研究)(NCT02264574)是針對未曾接受治療的 CLL 或 SLL 病人所進行的研究。病人皆為 65 歲(或)以上或 <65 歲但同時患有其他疾病、腎功能降低(肌酸酐清除率 <70 毫升/分鐘)、或是出現 del17p/TP53 突變。病人(n=229)以 1:1 的比例隨機分組之後，一組接受 IMBRUVICA 420 毫克每日一次的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受 chlorambucil 0.5 毫克/公斤的治療，於每個 28 天週期的第 1 天與第 15 天投藥，連續治療 6 個週期。兩組的病人都於第 1 個週期的第 1、8 及第 15 天接受 1,000 毫克 obinutuzumab 的治療，然後於後續 5 個週期的第 1 天接受治療(總共 6 個週期，每個週期 28 天)。第一劑 obinutuzumab 須分成兩劑，分別於第 1 天(100 毫克)和第 2 天(900 毫克)給藥。

受試者的年齡中位數為 71 歲(範圍：40 至 87 歲)，有 64% 為男性，並有 96% 為高加索白人。所有病人的基礎 ECOG 活動能力狀態皆為 0 (48%) 或 1-2 (52%)。這項試驗共收納 214 位 CLL 病人與 15 位 SLL 病人。在基線上，有 65% 的 CLL/SLL 病人帶有高危險因子(del17p/TP53 突變[18%]、del11q[15%]、或免疫球蛋白重鏈可變區未突變(未突變IGHV)[54%])。開始進行 CLL 治療最常見的原因包括：淋巴結病變(38%)、盜汗

(34%)、進行性骨髓衰竭(31%)、疲倦(29%)、脾腫大(25%)、以及進行性淋巴球增多(21%)。

在研究追蹤時間中位數達 31 個月之後 IRC 依據 IWCLL 標準進行評估，iLLUMINATE 的療效相關結果如表 2527 所示，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 6 所示。

表 2527：iLLUMINATE 中 CLL/SLL 病人中的療效結果

終點指標	IMBRUVICA+ Obinutuzumab N=113	Chlorambucil + Obinutuzumab N=116
無惡化存活率 ^a		
事件數(%)	24 (21)	74 (64)
疾病惡化	11	64
死亡事件	13	10
中位數(95% CI)，月	NE	19.0 (15.1, 22.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
P 值 ^b	<0.0001	
整體療效反應率(%) ^a	88.5	73.3
CR ^c (%)	19.5	7.8
PR ^d (%)	69.0	65.5

^a 由 IRC 進行評估

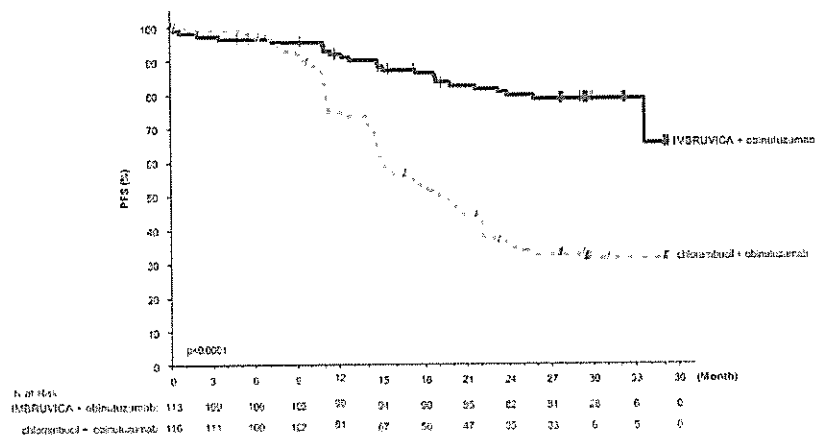
^b 未分層對數等級檢定的 P 值

^c 包含 IMBRUVICA+obinutuzumab 組中的 1 位達到完全療效反應與不完全骨髓復原效果(CRi)的病人

^d PR = nPR + PR

HR=風險比率；NE=無法評估

圖 6：iLLUMINATE 中 CLL/SLL 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



高危險 CLL/SLL 族群($\text{del } 17\text{p}/\text{TP53}$ 突變、 $\text{del } 11\text{q}$ 或未突變 IGHV)中的 PFS 的 HR 為 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)]。

E1912

E1912 研究(一項針對 IMBRUVICA 合併 rituximab 與標準 fludarabine、cyclophosphamide 加 rituximab [FCR] 化學療法進行比較的隨機、多中心、第 3 期研究)(NC02048813)是針對 70 歲(含)以下、先前未曾接受治療、且須接受全身性治療之 CLL 或 SLL 成人病人所進行的試驗。在治療前，所有病人的 Cl^{er} 皆 ≥ 40 毫升/分鐘。帶有 17p 缺失染色體變異的病人都被排除於試驗之外。病人(n=529)以 2:1 的比例隨機分組之後，分別接受 IMBRUVICA 加 rituximab 或 FCR 的治療。IMBRUVICA 的給藥方式為每日 420 毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。Fludarabine 的授予劑量為 25 毫克/米²，cyclophosphamide 的授予劑量為 250 毫克/米²，兩者皆於第 1-6 週期的第 1、2 及 3 天給藥。IMBRUVICA 加 rituximab 組於第 2 週期開始授予 rituximab；FCR 組於第 1 週期開始授予 rituximab，其給藥方式為於第 1 個週期的第 1 天授予 50 毫克/米²，於第 1 個週期的第 2 天授予 325 毫克/米²，然後於後續 5 個週期的第 1 天授予 500 毫克/米²，總共 6 個週期。每個週期為 28 天。

受試者的年齡中位數為 58 歲(範圍：28 至 70 歲)，有 67% 為男性，90% 為白人，並有 98% 之 IGHV 突變。在治療前，有 43% 之病人的 Rai 分期為第 3 或 4 期。所有受試者均具有高危險因子(TP53 突變[6%]、 $\text{del } 11\text{q}$ [22%]，或未突變 IGHV[54%])。

研究追蹤時間中位數達 49 個月時，E1912 的療效相關結果如表 28 所示。依據 IWCLL

標準進行評估之 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 7 所示。

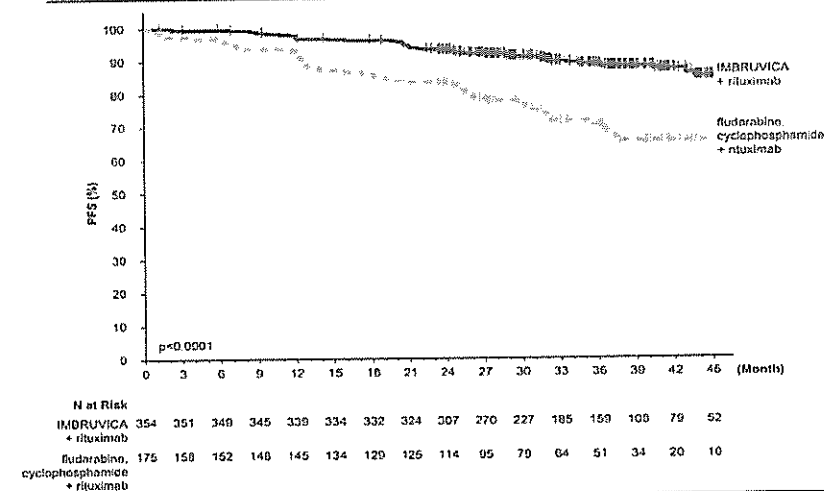
表 28：E1912 之 CLL/SLL 病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA + R N=354	FCR N=175
無惡化存活率		
事件數(%)	41 (12)	44 (25)
疾病惡化	39	38
死亡事件	2	6
中位數(95% CI)，月	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HR (95% CI)	0.34 (0.22, 0.52)	
P 值 ^a	<0.0001	

^a 未分層對數常規檢定的 P 值。

FCR = fludarabine、cyclophosphamide 加 rituximab；HR = 風險比率；R = rituximab；NE = 無法評估

圖 7：E1912 之 CLL/SLL 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



研究追蹤時間中位數達 49 個月時，中位無惡化存活率尚未達到，總死亡數為 23 例：IMBRUVICA 加 rituximab 組有 11 例(3%)，FCR 治療組有 12 例(7%)。

淋巴球增多症

在 CLL 研究中，有 66% 的病人在開始使用單一藥物 IMBRUVICA 時出現淋巴球數目增加的現象(亦即較基礎值升高幅度 $\geq 50\%$ ，且絕對淋巴球計數超過 5,000/mcL)。淋巴球單獨增多的現象通常都是在開始使用 IMBRUVICA 治療的第一個月期間出現，在 14 週(中位數，範圍：0.1-104 週)內緩解。在合併療法中授予 IMBRUVICA 時，IMBRUVICA + BR 組中

的淋巴球增多症發生率為7%，安慰劑+BR組則為6%，和IMBRUVICA+obinutuzumab為7%，chlorambucil+obinutuzumab組則為1%。

14.3 Waldenström氏巨球蛋白血症

IMBRUVICA 用於治療 WM 病人的安全性與療效已在兩項單臂試驗與一項隨機對照試驗中獲得證實。

研究 1118 與 INNOVATE 研究單一療法組

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究 PCYC-1148E (又稱研究 1118) (NCT01614821) 是一項針對 63 位先前曾接受治療之 WM 病人所進行的開放性、多中心、單臂試驗評估 IMBRUVICA 的安全性與療效。以每日一次 420 毫克的方式口服投予 IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與 IRC 依據 Waldenström 氏巨球蛋白血症國際工作小組所採用的標準來評估療效反應。

受試者的年齡中位數為 63 歲 (範圍：44 至 86 歲)，有 76% 為男性，並有 95% 為高加索白人。所有病人的基礎 ECOG 活動能力狀態皆為 0 或 1。從確診到收案時間之中位數為 74 個月，先前曾接受之治療的中位數為 2 種 (範圍：1 至 11 種治療)。在治療前，血清 IgM 檢測值的中位數為 3.5 g/dL (範圍：0.7 至 8.4 g/dL)。

以每日一次 420 毫克的方式口服投予 IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與 IRC 依據 Waldenström 氏巨球蛋白血症國際工作小組所採用的標準來評估療效反應。由 IRC 進行評估的療效反應 (定義為部份療效反應或最佳的療效反應) 如表 2629 所示。

表 2629：研究 1118 之 WM 病人中的以 IRC 評估結果為依據的療效反應率及療效反應持續時間 (DOR)

	總計 (N=63)
療效反應率 (CR+VGPR+PR)，(%)	61.9
95% CI (%)	(48.8, 73.9)
完全療效反應 (CR)	0
極佳部份療效反應 (VGPR)，(%)	11.1
部份療效反應 (PR)，(%)	50.8
療效反應的時間中位數，月 (範圍)	NE (2.8+, 18.8+)

CI=信賴區間；NE=無法評估

達到治療反應的時間中位數為 1.2 個月 (範圍：0.7-13.4 個月)。

INNOVATE 研究單一療法組共包含 31 位先前曾接受治療且使用含 rituximab 療法治療失敗的 WM 病人，這些病人在研究中都接受單一藥物 IMBRUVICA 的治療。病人的年齡中位數為 67 歲 (範圍：47 至 90 歲)。有 81% 之病人的基礎 ECOG 活動能力狀態為 0

或 1，並有 19% 的基礎 ECOG 活動能力狀態為 2。先前曾接受之治療的中位數為 4 種 (範圍：1 至 7 種治療)。整體追蹤 61 個月之後，根據 IRC 的評估，在 INNOVATE 研究單一療法組中所觀察到的療效反應率為 74.77% (0% CR、29% VGPR、44.8% PR)。研究的追蹤時間中位數為 34 個月 (範圍：8.6+ 至 37.7 個月)，並未達到療效反應持續時間中位數為 33 個月 (範圍：2.4 至 60.2+ 個月)。

INNOVATE 研究

INNOVATE 研究 (一項使用 IMBRUVICA 或安慰劑合併 Rituximab 治療患有 Waldenström 氏巨球蛋白血症之受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照性第 3 期研究) (NCT02165397) 乃是針對先前未曾接受治療或曾經接受治療之 WM 病人所進行的研究。病人 (n=150) 於隨機分組 (1:1) 後接受 IMBRUVICA 420 毫克每日一次或安慰劑合併 rituximab 的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。Rituximab 的給藥方式為連續 4 週每週投予一次 375 毫克/米² 的劑量 (第 1-4 週)，之後再進行第二個連續 4 週每週投予一次 rituximab 的療程 (第 17-20 週)。主要的療效結果評估指標為由 IRC 進行評估的無惡化存活率 (PFS)，其他的療效評估指標還包括療效反應率。

受試者的年齡中位數為 69 歲 (範圍：36 至 89 歲)，有 66% 為男性，並有 79% 為高加索白人。有 93% 之病人的基礎 ECOG 活動能力狀態為 0 或 1，並有 7% 之病人的基礎 ECOG 活動能力狀態為 2。有 47% 的病人先前未曾接受治療，有 55% 的病人先前曾經接受治療。在先前曾經接受治療的病人中，先前曾接受之治療的中位數為 2 種 (範圍：1 至 6 種治療)。在基礎期時，血清 IgM 值的中位數為 3.2 g/dL (範圍：0.6 至 8.3 g/dL)，有 77% 的病人檢出 MYD88 L265P 突變，有 13% 的病人未檢出，並有 9% 的病人無法評估突變狀態。

INNOVATE 研究的由 IRC 進行評估的療效相關結果如表 2730 所示。PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 78 所示。

表 2730：INNOVATE 研究中之 WM 病人的療效相關結果

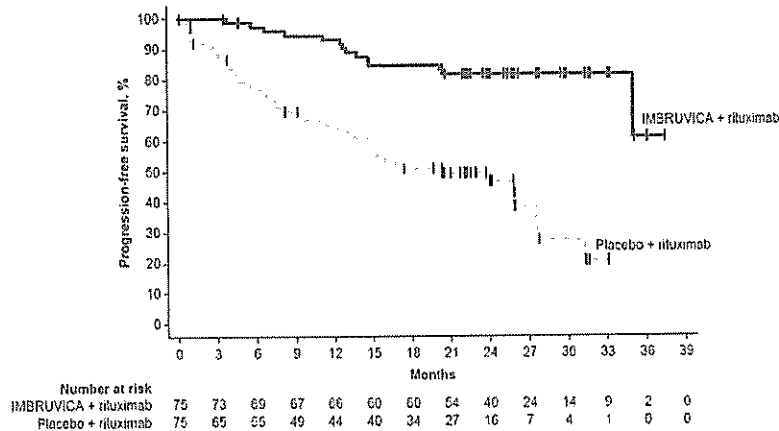
終點指標	IMBRUVICA+R N=75	安慰劑+R N=75
無惡化存活率		
事件數 (%)	14 (19)	42 (56)
中位數 (95% CI)，月	NE	20.3 (13.7, 27.6)
HR (95% CI)	0.20 (0.11, 0.38)	
P 值 ^a	<0.0001	
療效反應率 (CR+VGPR+PR) ^b	72%	32%
95% CI	(0.62, 0.82)	(0.21, 0.43)
完全療效反應 (CR)	3%	1%
極佳部份療效反應 (VGPR)	23%	4%
部份療效反應 (PR)	47%	27%
療效反應持續時間中位數，月 (範圍)	NE (1.9+, 36.4+)	21.2 (4.6, 25.8)

CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估；R=rituximab

^aP 值係源自依 WM IPSS (低、中、高) 與先前之全身性療法種類數 (0、≥1) 進行分層對數風險比

*與安慰劑組相比的P值為<0.0001
研究的追蹤時間中位數：26.5個月

圖 78：INNOVATE 研究之 WM 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



一項探索性分析顯示，有 65% 的 IMBRUVICA+R 組病人及 39% 的安慰劑+R 組病人達到持續性的血紅素改善效果(定義為較基礎期升高 ≥ 2 g/dL，持續至少 8 週，且未輸血或補充生長因子)。

整體追蹤 63 個月之後，於進行 INNOVATE 研究的最終分析時，由 IRC 進行評估的療效相關結果如表 30 所示，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 8 所示。

表 30：INNOVATE 研究中之 WM 病人的療效相關結果(最終分析)

終點指標	IMBRUVICA+R N=75	安慰劑+R N=75
無惡化存活率		
事件數(%)	22 (29)	50 (67)
中位數(95%CI)，月	NE (57.7, NE)	20.3 (13.0, 27.6)
HR (95%CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
P 值*	<0.0001	
療效分析		
完全緩解(CR)	76%	31%
部分緩解(PR)	(65, 85)	(21, 42)
穩定疾病(SD)	1%	1%
進展性疾病(PD)	29%	4%
死亡	45%	25%

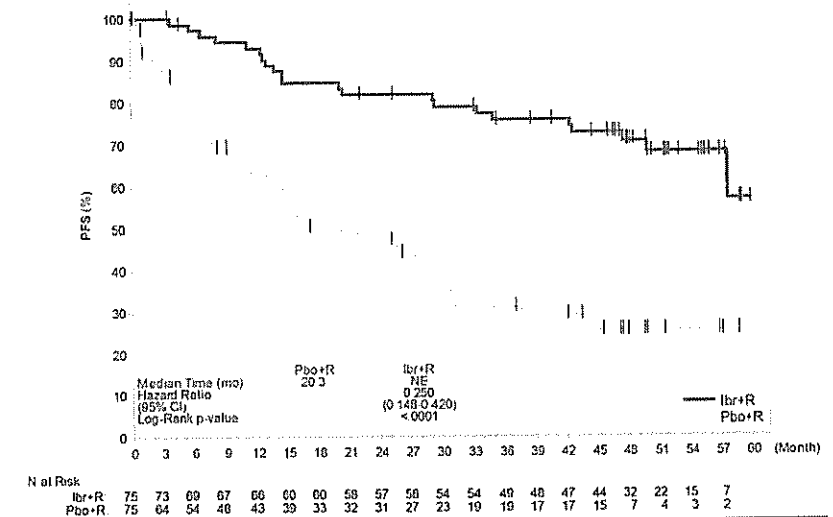
療效反應持續時間中位數，月(範 圍)	NE (1.9+, 58.9+)	NE (4.6+, 49.7+)
-----------------------	------------------	------------------

CI=信賴區間；HR=風險比；NE=無法評估；R=rituximab

*P 值係源自分層對數等級檢定

*與療效反應相關的P值為<0.0001

圖 8：INNOVATE 研究之 WM 病人的無惡化存活率 Kaplan-Meier 曲線圖(ITT 族群)



兩個治療組皆未達到中位整體存活率。於整體追蹤 63 個月之後，有 9 位(12%)

IMBRUVICA + R 組病人和 10 位(13.3%)安慰劑+R 組病人死亡。有 47 位隨機分配至安慰劑+R 組的病人轉為接受 IMBRUVICA 治療。

14.4 邊緣區淋巴瘤

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究 PCYC-1121-CA (又稱研究 1121) (NCT01980628)，曾針對先前曾接受至少一種療法治療的 MZL 病人評估 IMBRUVICA 的安全性與療效。以每日一次 560 毫克的方式口服授予 IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與 IRC 依據邊區淋巴瘤國際工作小組所使用的標準來評估療效反應。

療效分析共包含 63 位患有 3 種 MZL 亞型的病人：黏膜相關淋巴組織型(MALT；N=32)、結節型(N=17)與脾臟型(N=14)。受試者的年齡中位數為 66 歲(範圍：30 至 92 歲)，有 59% 為女性，並有 84% 為高加索人。有 92% 之病人的基礎 ECOG 活動能力狀態為 0 或 1，並有 8% 的 ECOG 活動能力狀態為 2。從確診到收案時間的中位數為 3.8 年，先前曾接受之治療的中位數為 2 種(範圍：1 至 9 種治療)。

以每日一次560毫克的方式口服授予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與IRC依據急性淋巴瘤國際工作小組所採用的標準來評估療效反應。由IRC進行評估的療效反應如表2831所示。

表 2831：研究 1121 之 MZL 病人中的以 IRC 評估結果為依據的整體療效反應率 (ORR) 及療效反應持續時間 (DOR)

	總計 (N=63)
療效反應率 (CR+PR), (%)	46.0%
95% CI (%)	(33.4, 59.1)
完全療效反應 (CR), (%)	3.2
部份療效反應 (PR), (%)	42.9
療效反應持續時間中位數, 月 (範圍)	NE (16.7, NE)

CI=信賴區間; NE=無法評估
研究追蹤時間中位數=19.4個月

達到療效反應的時間中位數為 4.5 個月 (範圍: 2.3 至 16.4 個月)。3 種 MZL 亞型 (MALT 型、結節型、脾臟型) 的整體療效反應率分別為 46.9%、41.2% 與 50.0%。

14.5 慢性移植體抗宿主疾病

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究 PCYC-1129-GA (又稱研究 1129) (NCT02195869)，曾針對 42 位使用第一線皮質類固醇療法治療失敗且需額外治療的 cGVHD 病人評估 IMBRUVICA 的安全性與療效。以每日一次 420 毫克的方式口服授予 IMBRUVICA。由研究人員利用 2005 年美國國家衛生研究院 (NIH) 共識小組療效反應標準 (該標準增加兩處修訂為與新版 2014 年 NIH 共識小組療效反應標準一致—另增加兩處修訂) 來評估療效反應。

受試者的年齡中位數為 56 歲 (範圍: 19 至 74 歲)，有 52% 為男性，並有 93% 為高加索白人。最常見的導致必須進行移植手術的為急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病及 CLL。從 cGVHD 確診到收案時間的中位數為 14 個月，先前曾接受之 cGVHD 治療的中位數為 2 種 (範圍: 1 至 3 種治療)，並有 60% 之病人的 Karnofsky 活動能力評分 ≤ 80。在基礎期時，大部份病人 (88%) 都有至少 2 種器官受到侵犯，最常受到侵犯的器官為口腔 (86%)、皮膚 (81%) 及胃腸道 (33%)。在基礎期時，每日皮質類固醇劑量 (prednisone 或等效的 prednisone) 的中位數為 0.3 毫克/公斤/日，並有 52% 的病人在基礎期時除了全身性皮質類固醇之外仍持續接受免疫抑制劑的治療。依據各醫療機構的指引進行預防性感染治療，有 79% 的病人接受 sulfonamides 合併 trimethoprim 的治療，有 64% 的病人接受 triazole 衍生物的治療。

以每日一次 420 毫克的方式口服授予 IMBRUVICA。由研究人員利用 2005 年美國國家衛生研究院 (NIH) 共識小組療效反應標準 (為與新版 2014 年 NIH 共識小組療效反應標準一致—另增加兩處修訂) 來評估療效反應。療效相關結果如表 2932 所示。

表 2932：研究 1129 之 cGVHD 病人中的以研究人員評估結果^a為依據的最佳整體療效反應率 (ORR) 及持續療效反應率

	總計 (N=42)
ORR	28 (67%)
95% CI (%)	(51%, 80%)
完全療效反應 (CR)	9 (21%)
部份療效反應 (PR)	19 (45%)
持續療效反應率 ^b	20 (48%)

CI=信賴區間

^a 研究人員的評估係以增加兩處修訂的 2005 NIH 療效反應標準 (在發生非 cGVHD 相關異常的器官中增加「無法評估」，以及器官評分從 0 到 1 的變化不視為疾病惡化) 為依據。

^b 持續療效反應率的定義為達到持續至少 20 週之 CR 或 PR 的病人比例。

恰於首次進行排定之療效反應評估時達到療效反應的時間中位數為 12.3 週 (範圍: 4.1 至 42.1 週)。在所有受 cGVHD 侵犯的器官 (皮膚、口腔、胃腸道及肝臟) 中都可觀察到療效反應。

ORR 結果的依據為針對病人通報之困擾症狀所進行的探索性分析，這些分析顯示，有 24% (10/42) 的病人在至少 2 次連續回診中達到 Lee 症狀量表整體綜合評分降低至少 7 分的效果。

16 包裝規格/貯存與操作

140 毫克膠囊為白色不透明膠囊，膠囊上有用黑色墨水打印的「ibr 140 mg」標記，盛裝於附有可防兒童開啟之瓶蓋的白色 HDPE 藥瓶中：

- 每瓶 90 顆膠囊裝
- 每瓶 120 顆膠囊裝

請將藥瓶貯存於 30°C 以下。請保存於原廠包裝中。

17 病人諮詢須知

• 出血：

應告知病人發生出血的可能性，如果出現任何徵象或症狀 (嚴重頭痛、鼻血或尿液帶血，持續時間較長或無法控制的出血)，應向醫師通報。應告知病人，進行外科或牙科手術時可能須暫時停用 IMBRUVICA [參見警語及注意事項 (5.1)]。

• 感染：

應告知病人發生嚴重感染的可能性，如果出現任何疑似感染的徵象或症狀 (發燒、寒顫、虛弱、意識混淆)，應向醫師通報 [參見警語及注意事項 (5.2)]。

• 心律不整與心臟衰竭：

應建議病人當有心悸、頭暈、暈眩、昏厥、呼吸急促、胸悶不適或水腫的徵象時須

向醫生報告[參見警語及注意事項(5.4)]。

- 高血壓：

應告知病人，在使用IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生高血壓的病例，這類病例可能須使用抗高血壓藥物治療[參見警語及注意事項(5.5)]。

- 發性腫瘤：

應告知病人，在使用IMBRUVICA治療的病人中曾有發生發性腫瘤的病例，包括皮膚癌及其他癌症[參見警語及注意事項(5.6)]。

- 腫瘤溶解症候群：

應告知病人發生腫瘤溶解症候群的可能風險，以及如果發生任何與此事件相關的徵象及症狀，皆應向其健康照護人員通報並接受評估[參見警語及注意事項(5.7)]。

- 胚胎-胎兒毒性：

應告知婦女其胎兒可能面臨的毒害風險。~~一旦在治療期間避免懷孕，在使用最後一劑IMBRUVICA後亦應避免1個月。~~應囑咐具生殖能力的婦女，如果已知或疑似懷孕，應告知其健康照護人員[參見警語及注意事項(5.8)、特殊族群之使用(8.1)]。

建議具生殖能力的婦女在使用IMBRUVICA治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕1個月[參見特殊族群之使用(8.3)]。

建議女性伴侶具生殖能力的男性病人在使用IMBRUVICA治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕1個月。[參見特殊族群之使用(8.3)、非臨床毒理學(13.1)]。

- 母乳：

建議婦女在使用IMBRUVICA治療期間及使用最後一劑後的1週內不要餵哺母乳[參見特殊族群之使用(8.2)]。

- 應囑咐病人依照醫師的指示每日一次口服使用IMBRUVICA，並處於每天大約相同的時間用一整杯水送服本藥，不要打開、破壞或咀嚼膠囊[參見劑量與用法(2.1)]。
- 應囑咐病人，如果漏服IMBRUVICA的每日劑量，應於同一天儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。病人不可為了彌補漏服的劑量而額外服用更多劑量[參見劑量與用法(2.6)]。
- 應告知病人常見的IMBRUVICA相關副作用[參見不良反應(6)]。

- 應囑咐病人，若同時使用其他藥物(包括處方藥、成藥、維他命及草藥)告訴他們的醫師，以減少藥物交互作用[參見藥物交互作用(7)]。

- 應告知病人，他們可能會出現軟便或腹瀉的現象，如果腹瀉現象持續，應和他們的醫師討論，以確保病人補充足夠的水分[參見不良反應(6.1)]。

製造廠：Catalent CTS, LLC.

廠址：10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA

包裝廠：Anderson Brecon Inc.

廠址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688

版本：USPI Dec Aug 2019 v2.0 Apr 2020 and CCDS 16 Aug 2016 (MCL3001 result) v2001 v2002 v2.01

本產品由嬌生股份有限公司與Pharmacyclics公司共同研發。

© Pharmacyclics LLC 2021

© Janssen Biotech, Inc. 2021

2001 2002 2101

Pharmaceuticals

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

PHARM

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

Intravex® Capsules 140mg

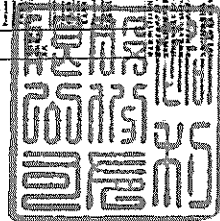
Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

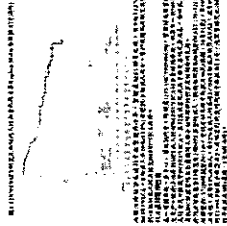
Intravex® Capsules 140mg

德司® 140毫克

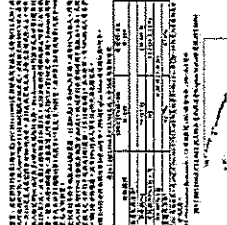
Intravex® Capsules 140mg



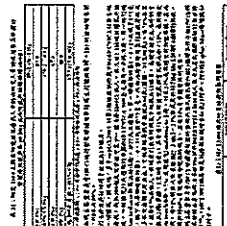
1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献



Time	Variable
0	0
1	1.5
2	3.0
3	4.5
4	6.0
5	7.5
6	9.0
7	10.5
8	12.0
9	13.5
10	15.0



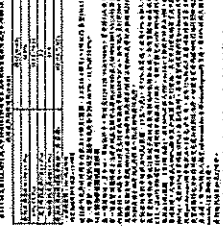
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



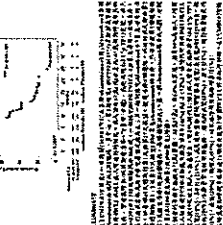
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献

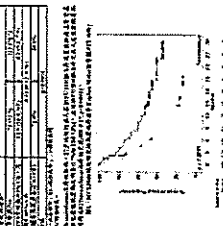
1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



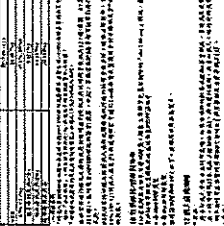
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



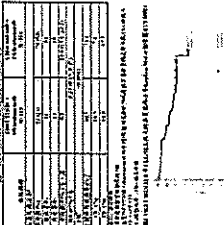
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献

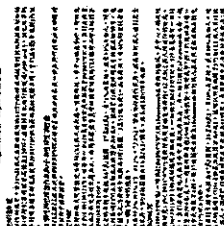
1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



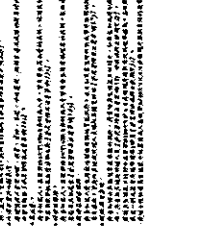
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



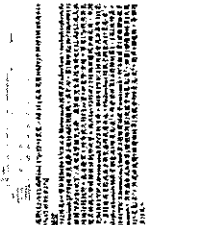
Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献

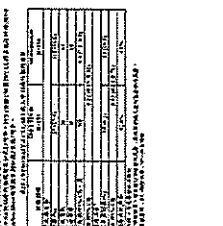
1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0



Time	Variable
0	0
1	1.0
2	2.0
3	3.0
4	4.0
5	5.0
6	6.0
7	7.0
8	8.0
9	9.0
10	10.0

1. 研究目的
2. 研究背景
3. 研究意义
4. 研究内容
5. 研究方法
6. 研究结果
7. 结论
8. 参考文献